

東北メディカル・メガバンク計画 第一段階 平成23年度-28年度

著者	東北大学東北メディカル・メガバンク機構
雑誌名	東北メディカル・メガバンク計画 第一段階 平成23年度-28年度
発行年	2018-01
URL	http://hdl.handle.net/10097/00122874



東北メディカル・メガバンク計画
第1段階 平成23年度 - 28年度

Contents

- 03 東北メディカル・メガバンク計画の推進 ― 個別化医療・予防を実現するために
機構長 山本 雅之
- 05 東北メディカル・メガバンク計画の概要と沿革
- 08 地域医療支援の取組
- 10 コホート調査の構成
- 12 地域住民コホート調査
- 14 三世代コホート調査
- 16 地域支援センター型調査
- 18 地域子ども長期健康調査、メンタルヘルスケア
- 19 バイオバンクとその設備
- 22 ゲノム解析
- 24 オミックス解析
- 25 インシリコ解析とジャポニカアレイ[®]
- 26 スーパーコンピュータ
- 27 ゲノムプラットフォーム連携センター
- 28 試料・情報の分譲
- 29 統合データベース
- 30 遺伝情報回付
- 32 人材育成
- 34 関係業績
- 36 広報 / 対社会活動
- 38 国際連携
- 40 組織
- 42 Access & Map



東北メディカル・メガバンク計画の推進

ー 個別化医療・予防を実現するために

東北大学 東北メディカル・メガバンク機構
機構長 山本 雅之

東北メディカル・メガバンク計画は、2011年3月に起きた東日本大震災から8カ月余りが過ぎた同年11月に第三次補正予算において認められ、公式に開始しました。その後、2017年3月まで、東北大学は本計画の「第1段階」の取組の実現に邁進してきました。

第1段階のこの5年半の間、東北メディカル・メガバンク計画では、震災後の地域住民の方々の健康状態を把握し、長期健康支援を実施するために、宮城・岩手両県の皆様に健康調査への参加をお願いしてきましたが、お陰様で地域住民コホート調査は目標としていた8万人を、三世代コホート調査は同じく7万人を上回る方々の登録をいただきました。また、調査でいただいた試料を安全かつ大切に保管するバイオバンクを構築し、さらに、3,554人分の全ゲノム解析や5,093人分のオミックス解析、関連データベース公開等を進めて参りました。合わせて、未来型医療に必須の人材も育成し、また、循環型医師支援/ToMMoクリニカル・フェロー制度を通して沿岸部の地域医療の支援に取り組んできました。ここまで事業を進めてこられたのは、皆様の温かいご支援の賜物であり、心よりお礼を申し上げます。

さて、第1段階において両コホート調査の参加者募集を成功裏に終了しましたので、当計画は平成29年度から次の第2段階に入りました。第2段階では、コホート研究の真骨頂である健康状態変化の追跡がはじまり、バイオバンクの試料・データがますます充実していきます。私たちは、ここに集まったデータを全国の研究者の方々に活かしていただく仕組みを充実させ、データシェアをさらに進めるところで、当計画の真価が改めて問われることになるかと肝に銘じております。ビッグデータの活用が注目される昨今の国際情勢の中で、私たちは今後、日本から世界の医療をリードする成果を創出し、目標としてきた次世代型医療の構築に一步ずつ近づきたいと考えています。

今まで誰も行ったことがない事業に挑戦する機会を与えていただいたことに感謝し、機構の教職員が一丸となって前に進んでいく所存です。皆様には倍旧のご助力の程、何卒宜しくお願い申し上げます。

東北メディカル・メガバンク計画の概要と沿革

本計画の目的

東北メディカル・メガバンク計画は、東日本大震災からの復興を目的とし、被災地における医療の再生と医療機関の復興に併せ、被災地を中心とした大規模ゲノムコHORT研究を行うことにより、地域医療の復興に貢献するとともに、創薬研究や個別化医療等の次世代医療体制の構築を目指すことを主たる目的としている。

01 個別化医療

遺伝情報をもとに一人ひとりにあった医療が受けられる

02 個別化予防

一人ひとりにあった病気の予防ができ健康長寿をまっとうできる

03 次世代型地域医療体制の確立

ICT化した医療情報をもとに、誰もがどこでも質の高い、同じ医療を受けられる

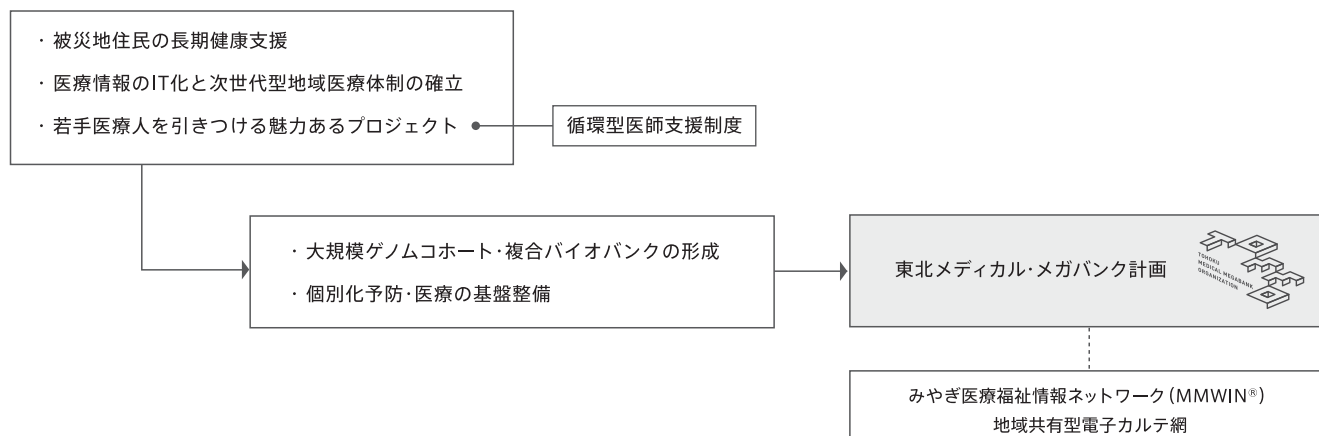
計画の概要

平成23年度から平成32年度までの10年間の本事業は、平成28年度までを第1段階、平成29年度から平成32年度までを第2段階として段階的に進められている。第1段階では本事業を推進するための基盤整備とコHORT参加者のリクルートに主眼が置かれ、8万人規模の地域住民コHORT（宮城県5万人、岩手県3万人＜岩手医科大学による＞）と出生コHORTである三世代

コHORT（宮城県7万人）に広く参加者を募り、計15万人以上の生体試料（血液、尿、DNA等）と健康情報をバイオバンクに格納するとともに、最新の解析基盤を駆使することにより、これらの試料・情報にゲノム情報等を付帯して分譲する複合バイオバンク機能を構築した。収集した健康情報等は、速やかに住民に回付するとともに自治体へ情報提供し、住民の健康増進及び自治体での健康施策に貢献した。

第1段階の研究成果として、ToMMoでは2,049人の日本人による全ゲノム参照パネルを構築し、日本人に最適化したDNAアレイ（ジャポニカアレイ®）を実用化した。また、コHORT参加者の血漿に高精度なオミックス解析法を駆使し、日本人多層オミックス参照パネル「jMorp」として公開し、アカデミア等に貢献している。

第2段階では、コHORT調査における効率的な追跡調査と戦略的な詳細二次調査（2回目の健康調査）を実施し、結果回付等を通じて被災地の健康復興に貢献する。それと併せて、我が国の他のコHORT事業やバイオバンクと連携しつつ、生体試料及びゲノム情報を含めた生体情報や健康情報等の網羅的な基盤を構築するとともに、国内機関に迅速かつ公平に分譲する。また、人工知能技術等を活用し層別化された試料・情報を提供できる「インテリジェント・バイオバンク」へと進化させる。これにより、我が国のゲノム医療研究の基盤としての役割を果たす。更に、この基盤を用いて遺伝情報回付のためのパイロット研究や疾患発症リスク予測研究等を実施することで、個別化予防、個別化医療等の次世代医療の先導モデルを被災地住民に提供する。



計画の推進体制

文部科学省は東北メディカル・メガバンク計画推進本部と、外部有識者で構成される推進委員会を設置し、本計画の推進方針について審議・決定し、進捗管理を行ってきた。東北大学と岩手医科大学は、両大学に東北メディカル・メガバンク機構及びいわて東北メディカル・メガバンク機構をそれぞれ設けて計画の推進にあたり、また両大学の総長・機構長らをメンバーとして「東北メディカル・メガバンク計画推進合同運営協議会」を設けて組織的な連携協力にあたってきた。平成27年度からは同年設立された国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）に本計画が移管された。これに伴い、文部科学省の推進本部及び推進委員会は廃止され、AMEDのプログラムディレクター（PD）、プログラムスーパーバイザー（PS）及びプログラムオフィサー（PO）が、本事業の推進方針の決定及び進捗管理を行うとともに、外部有識者等で構成される東北メディカル・メガバンク計画プログラム推進会議（以下「推進会議」という。）がPD/PS/POに対して助言を行う体制へと移行した。計画の推進にあたっては、各課題別のワーキンググループが設けられ、全国の有識者から助言を受けている。

計画の背景

東北メディカル・メガバンク計画の提案に至る背景は大きく分けて、2つある。一つは、震災により甚大な被害を受けた被災地における医療の再生と地域医療の復興の必要性であり、もう一つは

世界的な趨勢である大規模な医療情報化の流れに対応し新たな医療を構築することである。

計画提案の経緯

東北メディカル・メガバンク構想は、2011年6月16日に第2回医療イノベーション会議（議長：枝野 幸男内閣官房長官・当時）において、山本 雅之東北大学大学院医学系研究科長（当時）により提案が行われた。また、宮城県の村井 嘉浩知事は同年6月19日に行われた第9回東日本大震災復興構想会議で行った提言の中で、「地域医療の再生への医療連携システムの構築と診療拠点の整備」のために、東北メディカル・メガバンク構想の実現の必要性を述べている。更に、同年10月に発表した宮城県震災復興計画の中で東北メディカル・メガバンク構想について、「医療従事者の不足が懸念される中、東北大学を中心としたメディカル・メガバンク構想等を踏まえ、ICTを活用した地域医療連携システムを構築し、県内どこでも安心して医療が受けられる体制を構築」と記述している。これらの動きを踏まえ、同構想を盛り込んだ平成23年度第3次補正予算が同年11月21日に成立して、東北メディカル・メガバンク計画を推進するために必要な予算が措置された。以降、毎年度同計画推進のための予算計上が行われている。



2011年3月の医学系研究科災害対策本部会議



文部科学省に設けられた東北メディカル・メガバンク計画検討会

東北メディカル・メガバンク計画の主な出来事

- | | | |
|-------|-----|---|
| 2011年 | 3月 | ・ 東日本大震災の発災 |
| | 6月 | ・ 政府の医療イノベーション会議にて、東北大学より「東北メディカル・メガバンク構想」を提案、第9回東日本大震災復興構想会議にて、村井 嘉浩宮城県知事より「東北メディカル・メガバンク構想」を含む提言を提案 |
| | 11月 | ・ 平成23年度第3次補正予算が成立し、同計画が予算化 |
| 2012年 | 2月 | ・ 東北大学に東北メディカル・メガバンク機構が設置される |
| | 4月 | ・ 文部科学省で東北メディカル・メガバンク計画検討会が発足、5回の会議を重ね、同6月に提言が手交される
・ 東北メディカル・メガバンク計画全体計画を策定 |
| | 7月 | ・ 文部科学省に東北メディカル・メガバンク計画推進本部が発足
・ 岩手医科大学がいわて東北メディカル・メガバンク機構を設置 |
| 2013年 | 5月 | ・ 地域住民コホート調査を開始 |
| | 7月 | ・ 三世代コホート調査を開始 |
| 2014年 | 8月 | ・ 「全ゲノムリファレンスパネル」情報公開開始 |
| | 12月 | ・ ジャポニカアレイ [®] が発売開始 |
| 2015年 | 4月 | ・ 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 設立、本計画を所管 |
| | 7月 | ・ 日本人多層オミックス参照パネル公開開始 |
| 2016年 | 3月 | ・ 地域住民コホート調査8万4千人以上の参加を得て新規募集終了 |
| 2017年 | 3月 | ・ 三世代コホート調査も7万3千人以上の参加を得て新規募集終了 |



2012年6月。南三陸町の公立志津川病院を訪問



2013年4月。コホート調査開始を前にシンポジウムを開催

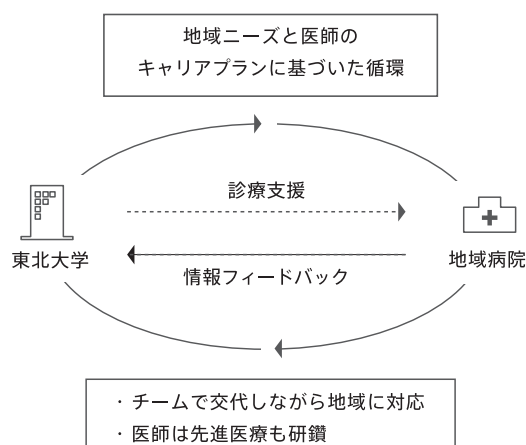
地域医療支援の取組

2011年の東日本大震災では太平洋沿岸部を中心に津波の被害が大きく、多くの医療機関が患者・スタッフや施設・カルテを失い、また大勢の被災者を抱えることになった。震災直後は世界中から緊急支援の手が差し伸べられ、多くの医療チームが派遣され活躍したが、震災から月日が経過した宮城県の太平洋沿岸部では、従来から続く医療過疎の解決も含め、地域に根差したネットワークや持続的な医療の仕組みを構築する必要に迫られている。東北メディカル・メガバンク機構は医療過疎地域に医師が赴任しやすく、個々の医師のキャリア面へも配慮した循環型医師支援システムと、それを担う医師のためのToMMoクリニカル・フェロー（TCF）制度を提案し、2012年10月1日から稼働させた。

同制度は東北大学病院・医学系研究科及び病院の各診療科と共に運用され、本計画の第2段階でも継続される。

循環型医師支援システム

循環型医師支援システムは、地域医療機関における一つの常勤ポストに対して、3人の医師が4か月交代で勤務するシステムである。システムに参加する医師にとっては、1年間のうち、4か月間を地域医療機関で過ごし、残りの8か月間は大学において研究・診療に従事する形になる。本システムにより、地域医療機関にとっては、常勤ポストに対して安定して医師を確保できるようになるメリットがあり、従事する若手医師にとっては年間数か月間ずつの赴任となることで中長期的な研究活動や専門医資格の取得・維持などのキャリア継続性に対して利点がある。



ToMMoクリニカル・フェロー

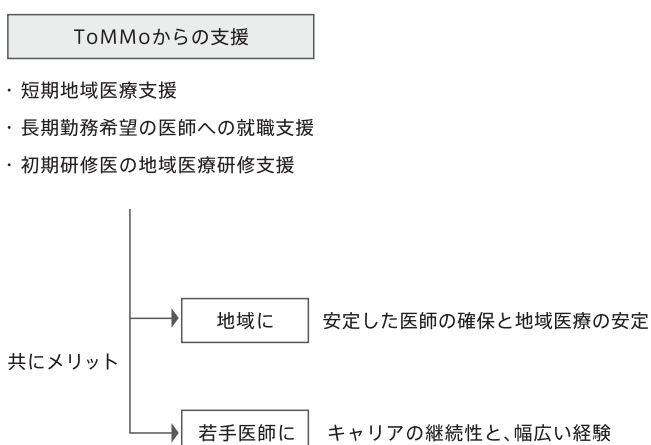
循環型医師支援システムを支える医師を中心に、東北メディカル・メガバンク機構は、ToMMoクリニカル・フェローという称号を付与している。被災地で地域医療を行う時期と大学で医療技能の研修や研究にいそむ時期を順番に経験し、キャリア形成をはかる。平成28年度末までに50名以上の医師が太平洋沿岸部を中心とした地域の医療機関に赴任しており、東北以外の地域から志願して任命された医師も複数いる。

東北大学病院、医学系研究科との協力と地域医療復興センター

循環型医師支援システムをはじめとする東北大学による地域医療機関への支援を統括的に実施するために、東北大学病院に地域医療復興センターが2013年1月に設けられた。同センターは、東北メディカル・メガバンク機構と東北大学病院、医学系研究科の3部局の協力によって運用され、循環型医師支援システムによって地域医療機関に赴任するToMMoクリニカル・フェローの赴任先の調整等は、同センターにより行われている。

ToMMoクリニカル・フェローが赴任している主な医療機関

循環型医師支援システムによる赴任先の医療機関は、当該機関と地域の状況等に応じて地域医療復興センターにより決定されて



いるが、太平洋沿岸部に位置する病院・診療所が中心となっている。同システムによって医師が総計1年以上着任したことのある医療機関は下記の通りである。

- 公立南三陸診療所（当時）
- 公立志津川病院（当時）
- 気仙沼市立病院
- 気仙沼市立本吉病院
- 石巻赤十字病院
- 女川町地域医療センター
- 美里町立南郷病院
- 南三陸病院
- 宮城県立循環器・呼吸器病センター

なお、地域医療機関への赴任中のTCFにも、遠隔医学教育を用いた合同カンファレンスなど定期的に行い、最新医学の研修を行っている。

コホート調査における緊急回付

東北メディカル・メガバンク計画で行われるコホート調査において、採血による生化学的検査や、地域支援センターの各種測定器具による検査から、健康上の問題を示唆する異常値が示されることがある。調査の結果は通常数か月で参加者に郵送されるが、

結果によってはそれを待たずに早急に各参加者に結果を回付した方がいいと判断されるケースもあり、東北メディカル・メガバンク機構では緊急回付として対応を行っている。この場合、急ぎの対応が必要とされると考えられる部分の調査結果が、近隣の医療機関への早期受診を勧奨する手紙と共に参加者に送られていて、特に急ぎの場合は、電話等での伝達も行われている。2017年10月までの緊急回付は総計481件以上にのぼっている。

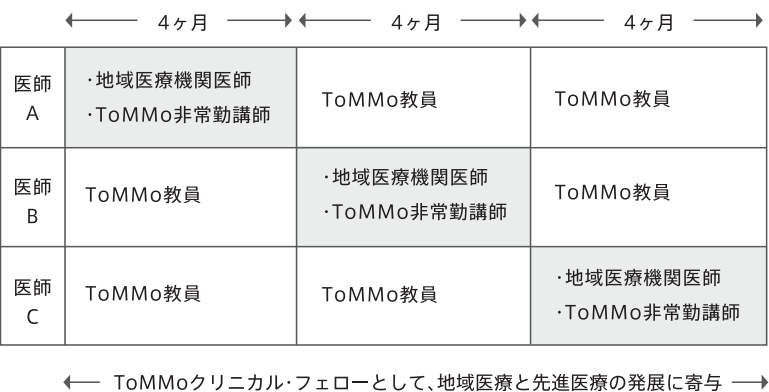
地域における医療教育とネットワーク作り

東北メディカル・メガバンク機構は産科救急のための教育プログラムであるALSOとBLSO*1を医療関係者等向けに実施している。東北地方太平洋沿岸部等の限られた医療人材を活かす狙いから、救急医療等に携わる可能性がある多様な職種の方々が参加し、参加者同士のネットワークづくりにつながるような講座開催を目指している。地域住民の方々を対象とした、健康教室（セミナー）等の開催も随時行っている。

*1：ALSOとBLSO

それぞれ、Advanced Life Support in Obstetricsと、Basic Life Support in Obstetricsの略。医師やその他の医療プロバイダーが、周産期救急に効果的に対処できる知識や能力を発展・維持するための教育コースで、プライマリ・ケア医だけでなく産婦人科の研修医を対象とした訓練でもある。1991年にACLS（心肺蘇生法による二次救命処置）とATLS（外傷二次救命処置）に基づいて、ウィスコンシン州の一般診療医師二人がALSOを考案した。

循環型医師支援システム



行われた主な緊急回付の内訳（2017年10月25日現在）

緊急回付疾患	人数(重複有)
重症高血圧	261
糖尿病等の代謝異常	126
心機能障害	49
腎機能障害	108
肝機能障害	32
血液・骨髄疾患	75
MRI異常所見	104
脂質異常	93
その他	84

コホート調査の構成

東北メディカル・メガバンク計画の中核をなす事業は、大規模なゲノムコホート調査である。本調査により、東日本大震災後の地域住民の健康状態を把握し、また、追跡調査により長期的な影響についても研究を進めていく。調査規模は15万人で、20歳以上成人を対象とした地域住民コホート調査で8万人(宮城県:5万人、東北大学が担当、岩手県:3万人、岩手医科大学が担当)、妊婦とその家族を対象とした三世代コホート調査で7万人の調査参加を目指して開始され、目標数以上の参加者を得ることができた。一般住民を対象としたゲノムコホート調査としては我が国で最大級の規模である。

ゲノムコホート調査によって目指すこと

多くの疾病は、食生活・運動の習慣などを含む環境要因と遺伝要因及びそれらの組み合わせによって引き起こされると言われている。そうした原因の複雑な疾病について、病因を解明し予防法・治療法を確立していくことが今後の医科学に期待されている。東北メディカル・メガバンク計画によるコホート調査は、15万人の一般住民を対象とし、一部全ゲノム情報を含む遺伝情報の解析を行い、詳細な環境要因の調査と併せて、複雑な要因を持つ疾病の病因解明等につなげる研究基盤の確立を目指している。本調査がもととなり、一人ひとりの疾病リスクを予測して予防し、疾病に罹患した際には一人ひとりに合わせて投薬等の治療方法を選択できるような、個別化予防・個別化医療が実現されることを希求している。

ゲノムコホート研究の重要性

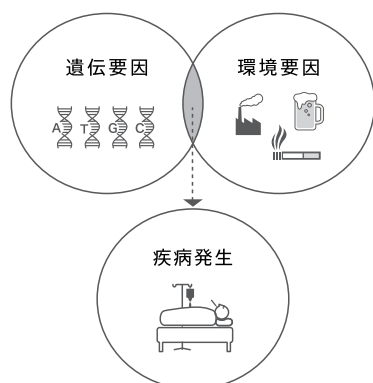
疾病の原因となる環境要因、特に生活習慣は、疾病にかかることによって大きく変わることが多い。さらに、疾病にかかった後、個人の記憶に頼って発病前の生活習慣等を調査することは正確さを欠くことが多い。従って、健康な時から調査を始め、その後の疾病の発症を観察する前向きコホート研究が重要である。また、研究参加者のゲノム情報を解析するゲノムコホート研究が、近年の研究の潮流となってきた。コホート研究において、特に遺伝要因に関する解析を効率的に行うためには、家系情報が重要であり、当計画のコホート調査では積極的に収集している。また、長期にわたって情報を蓄積して、広く効率的に環境要因・遺伝要因と疾病との関係を解明するためには、バイオバンク構築が必須と考えられ、現在世界各地で構築が進められている。

本コホート調査における参加者の同意

東北メディカル・メガバンク計画におけるコホート調査は、次のような大きな特徴がある。

- コホート調査によって提供を受けた試料・情報は、バイオバンクを形成し、長期保存、長期利用が行われる。
- バイオバンクに保存された試料・情報は、当初の研究執行機関である東北大学と岩手医科大学のみならず、多数の研究機関によって利用されることが想定されている。

遺伝要因、環境要因と疾病の関係



東北メディカル・メガバンク計画のコホート調査・構成と主な特徴

構成	地域住民コホート		三世代コホート	
	対象	20歳以上・成人	対象	妊婦とその家族
	人数	8万人・うち岩手3万人	人数	7万人
	実施地域	宮城県全域と岩手県	実施地域	主に宮城県
主な特徴	<ul style="list-style-type: none">・15万人規模であること・健常者対象の前向き研究であること・ゲノム解析を伴うこと・一部、家系情報を持つ出生コホートであること・解析情報等を含むバイオバンク(複合バイオバンク)を形成すること			

- 試料はゲノム解析が行われ、また、一部については全ゲノム解析が行われることが想定されている。
- ゲノム解析によって得られた情報も、バイオバンク形成に資すると共に、参加者個人へ有用な情報を回付する可能性を考慮に入れている。
- 新生児をはじめ自ら同意することが難しい参加者を想定している。

上記のような特徴から、本コホート調査では、参加する地域住民の方から以下の特色のある同意をいただいている。

- バイオバンクによる将来的な、また多数の研究機関による利用が前提であるため、本コホート調査の研究目的を、少数の疾患原因の解明等に限定せずに、幅広い目的としている。
- 試料・情報を利用する研究機関についても同意時点での特定ができないため、機構が設けるウェブサイトで随時、研究計画について明示していくとしている。
- ゲノム解析が行われることから、2013年2月に全部改正が行われた「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従い、厳格な情報管理などを規定した。また、個人情報保護法改正に伴う2017年2月の指針改正にも従っている。
- ゲノム解析によって得られた結果について、上記指針に従い、一部回付できる可能性について言及し、その条件を明記している。
- 未成年者からは親権者等の代諾による同意をとり、一定年齢でインフォームド・アセントをとることとしている。

なお、本コホート調査においては、地域住民コホート調査・三世代コホート調査の種類によらず、共通の説明同意文書/同意書を用いて、参加者からの同意を得ている。

本コホート調査における同意の撤回

本コホート調査への参加は、いつでも不利益なく同意撤回できることが各種資料に明記され、運用されている。また、同意撤回にあたっては、下表にまとめた3種類のカテゴリーを設けている。更に、バイオバンクに保存された試料・情報について、新規の利用がある場合にはウェブサイトで告知される。その利用に対して自らの試料・情報を提供したくない、という意味を表明し、それが尊重される仕組みを東北メディカル・メガバンク計画では新たに設けている。分譲留保として、特定の試料・情報の分譲(研究機関による利用)に対してのみ、その利用に供さない制度である。



インフォームド・コンセントの様子

同意撤回の種類と内容

連絡の禁止	参加者本人への直接連絡(調査票の送付等)による追跡調査を停止し、提供を受けた試料・情報の利用及び公的情報の活用など間接的な情報提供等による追跡調査は続行する。
連絡、追跡調査の禁止	参加者本人への直接連絡(調査票の送付等)のみならず、公的情報の活用等によるものを含めて、追跡調査を停止する。提供を受けた試料・情報の利用は行う。
連絡、追跡、試料や情報の利用の禁止	参加者本人への連絡、公的情報の活用等による追跡、提供を受けた試料・情報全て利用を停止し、試料・情報の破棄を行う。

地域住民コホート調査

地域住民コホート調査は、東北メディカル・メガバンク計画で行うコホート調査のうち、一般成人を対象としたもので、宮城県で5万人、岩手県で3万人の合計8万人の参加を得ることを目標とし、平成27年度末までに目標を超過して到達した。調査は、震災後に増加が懸念される循環器疾患、感染症、PTSD(心的外傷後ストレス障害)といった疾病や日本人の5大疾病(がん、心臓病、脳血管疾患、糖尿病、精神疾患)などを主な研究対象として想定している。調査は、自治体が主催する特定健康診査の会場で参加を促す方式と、県内各地に設けた地域支援センターへの来所を促す方式の2通りを採用した。

地域住民コホート調査の基本デザイン

調査は、平成25年度から平成27年度にかけて宮城県5万人と岩手県3万人の合計8万人をリクルートしベースライン調査(1回目の調査)を行い、その後、追跡調査として、約1年おきの郵送・webを通じた調査、自治体・医療機関から情報を収集する調査を行う。また、ベースライン調査から4-5年後に詳細二次調査を行う。ベースライン調査は、採血・採尿及び調査票調査を基本とし、地域支援センター(岩手県ではサテライトと呼ばれる)来所者に対しては10数項目からなる生理機能検査も行われた(地域支援センターのページで詳述する)。詳細二次調査では採血、採尿、調査票調査、生理機能検査を行っている。

ベースライン調査の調査項目(宮城県)

	特定健診参加協力型	地域支援センター型
目標人数	4万人	1万人
採血	34cc (特定健診に追加)	34cc
採尿	特定健診の残余の提供	センターに持参
調査票	生活習慣 + 食事の2分冊 (60-90分所要)	同左
各種生理機能検査	なし	10数項目

主な調査内容

ベースライン調査での採血からは、血液一般検査、糖代謝、特異的IgE、ヘリコバクター・ピロリ菌抗体、ペプシノーゲンなどが測定され、尿からは尿中微量アルブミンなどが測定される。調査票は健康・生活習慣と食生活を尋ねる2分冊からなり、健康・生活習慣の分冊に、東日本大震災での被災経験や、アテネ不眠尺度、こころの健康を問うCES-Dが含まれる。また、食生活を尋ねる分冊は、国立がん研究センターにより妥当性研究が行われたFFQ(Food Frequency Questionnaire)に準拠している。調査票の95%は、JPHC・J-MICCスタディなど他の日本の大規模な調査と共通する項目から成る。

調査の実施状況

地域住民コホート調査は、2013年5月20日に宮城県七ヶ浜町の特定健康診査会場で始められ、同7月に岩手県で、また同10月には地域支援センター型調査が開始された。平成27年度末までの調査参加人数は、両県合わせて総計84,073人に達し、目標数を超過して新規参加登録を完了した。

地域住民コホート調査は、平成25-27年度でベースライン調査(1回目の健康調査)を終えたが、参加者一人ひとりに主要な測定値等の結果をお伝えし、また集団で集計した統計的な結果や分析についても順次取りまとめを行っている。結果は協力頂いた地域の自治体の担当部署と共有し、地域の健康施策に役立てられて

ベースライン調査のリクルート実績(宮城県)

	特定健診参加協力型	地域支援センター型	合計
平成25年度	7,519	3,906	11,425
平成26年度	17,492	5,902	23,394
平成27年度以降	13,372	4,021	17,393
合計	38,383	13,829	52,212

[参考] 岩手県の実績

特定健診参加協力型:25,870人、サテライト型:5,991人
合計 31,861人

いる。更に一部の結果は関連学会等で発表し、また広く地域住民に周知するべくプレス発表等を行っている。これまでに発表したものは、平成25-27年度に宮城県内および岩手県内の特定健康診査会場等で参加した63,002人分に対するもので、その概要は以下の通りである。

メンタルヘルスの状態

コホート調査で行っている調査票調査から、メンタルヘルスに関連する項目とその他の項目との関連を調査した。調査票において心理的苦痛あり、抑うつ症状あり、不眠あり、PTSR(心的外傷後ストレス反応)ありの者の割合は、いずれも内陸部居住者に対する沿岸部居住者のオッズ比(以下、数字の後のカッコ内は95%信頼区間)は、心理的苦痛で1.08(0.99-1.17)、抑うつ症状で1.14(1.09-1.19)、不眠で1.15(1.09-1.20)、およびPTSRで1.57(1.38-1.77)であり、抑うつ症状、不眠、PTSRで統計学的に有意な関連が認められた。これらの統計学的有意差は、家屋損壊度・死亡または行方不明の近親者の有無で調整することで消失し、家屋損壊・近親者喪失のいずれにも該当しない群を対象としたサブ解析では、沿岸部居住者と内陸部居住者のリスクに有意な差はないか、むしろ小さかった。沿岸部居住者は内陸部居住者と比してメンタルヘルスにおいて厳しい状況にあり、家屋や近親者の被害など具体的な震災による被害の有無が影響していることが強く示唆された。

調査実施地域(宮城県、特定健診参加協力型等)

平成25年度	石巻市、気仙沼市、多賀城市、東松島市、大崎市、丸森町、山元町、涌谷町、七ヶ浜町、南三陸町
平成26年度	塩竈市、気仙沼市、白石市、角田市、多賀城市、岩沼市、登米市、東松島市、大崎市、亘理町、松島町、利府町、加美町、美里町、女川町、南三陸町
平成27年度以降	塩竈市、名取市、登米市、栗原市、大崎市、蔵王町、大河原町、村田町、利府町、大和町、大郷町、大衡村、色麻町、富谷町(現・富谷市)
合計	31市町

メタボリック症候群と震災

宮城県は全国的にメタボリック症候群の割合が高いことが知られているが、震災の被害がそれに更に悪影響を及ぼしかねない懸念が見て取れる結果が得られている。

調査票の結果からは、身体活動量、喫煙、飲酒、及び震災時の自宅被害の程度が、メタボリック症候群と有意に関連していた。今回の分析からは、家屋被害をこうむった者でメタボリック症候群と関連するメカニズムは明確にはわからなかったが、更に解析を進めることで対策につなげられるようにしていきたい。

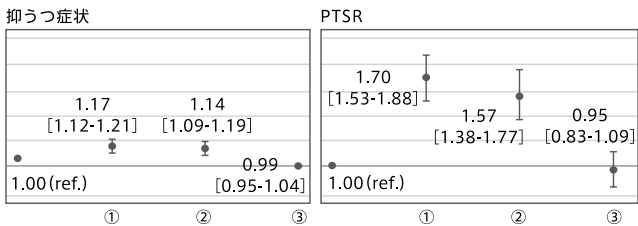
治療の中断

高血圧・糖尿病・高脂血症の治療の有無を自己申告の通院の有無で判定し分析した結果、高血圧・糖尿病・高脂血症の疾患の治療中断割合(治療中断者数/既治療開始者数)は、高血圧で3%(572/17,661)、糖尿病で4%(175/4,274)、高脂血症で6%(506/7,801)、沿岸部居住者は内陸部居住者に比し、高血圧の治療中断のオッズ比(95%信頼区間)が1.28(1.04-1.57)と有意に高くなった。一方、糖尿病、高脂血症においては、沿岸部居住者で治療中断リスクは高くなっていない。

地域住民コホート調査ではほかに地域支援センターで行われた調査の分析が未報告であり、今後更なる解析と共に、結果を各所に報告・公表するなどして、地域の健康増進に貢献していきたい。

メンタルヘルス関連項目

H25-27年度に宮城県内と岩手県内の特定健康診査会場等で参加した63,002人分についての分析から(内陸部在住者を1.00とし、太平洋沿岸部在住者と比較する)



左から、①未調整、②性・年齢・県・調査年度・飲酒・喫煙習慣の有無・同居者の有無による調整オッズ比、③②+震災時家屋損壊度・死亡または行方不明の近親者の有無

三世代コホート調査

三世代コホート調査は、東北メディカル・メガバンク計画で行うコホート調査のうち、妊婦とその家族を対象としたもので宮城県を中心に7万人の参加を得ることを目標とし、平成28年度末までに超過して到達した。調査は、子どもに多くみられるアレルギー性疾患・自閉症スペクトラムなどの疾病と、震災後に増加が懸念される循環器疾患、感染症、PTSD（心的外傷後ストレス障害）といった疾病を中心に、日本人の5大疾病などを主な研究対象として想定している。宮城県内の多くの協力医療機関にスタッフが常駐して妊婦をリクルートし、生まれてくる子どもとその同胞、配偶者、それぞれの両親などに参加を促してきた。

三世代コホート調査の基本デザイン

調査は、平成25年度から平成28年度にかけて宮城県に住民票を持つ妊婦2万人とその子ども2万人、子どもの父親、祖父母、兄弟などの家族3万人の合計7万人をリクルート対象と想定した。登録時には採血・採尿、調査票、妊婦については妊娠中に複数回の採血・採尿、調査票、生理機能検査を行った。いずれの参加者にも約1年おきに郵送及び自治体・医療機関のデータによる追跡調査を行い、登録から4-5年後に詳細二次調査を予定している。

主な調査内容

本調査によって取得されるデータは全てバイオバンクに格納される。採血・採尿による取得データは基本的に地域住民コホート

と同等だが、妊婦については産後含めて合計3回の採血を行うなど、精密な検査を行っている。また、新生児は臍帯血を採取し、母乳などの試料も一部採取している。子どもの調査参加は代諾によるもので、乳幼児健診などのデータを追跡調査で得る。

調査の実施状況

三世代コホート調査は、2013年7月19日に宮城県角田市の医療機関で最初のリクルートが行われ、その後県南各地に広げられ、平成26年度から県内ほぼ全域でスタートした。2017年に、22,500人以上の妊婦、家族総計で目標を大きく上回る73,000人の参加を得て、新規登録を完了した。家系図付きの出生ゲノムコホートとしては世界初である。

【三世代コホート調査の実績（登録者数）】（2017年11月現在）

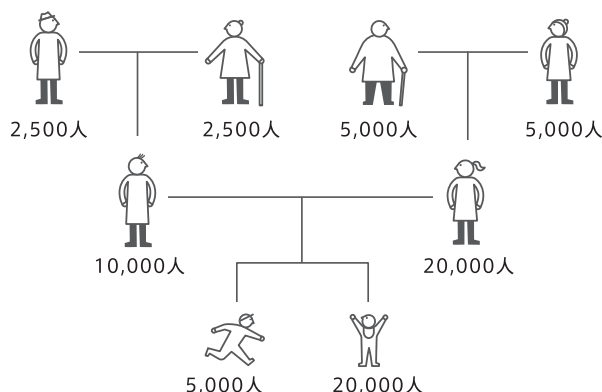
- 妊婦 : 22,493
- 児 : 22,656
- 同胞 : 9,461
- 父 : 8,821
- 祖父母 : 8,054
- その他 : 1,547
- 合計 : 73,032

三世代コホート調査は、平成25-28年度でまず調査参加への同意を得ることを進め、妊婦参加者については妊娠中2回、及び産後1カ月段階での採血・調査票の提出及び産後1年以内の地域



調査内容の説明の様子

三世代コホート調査のリクルート計画数

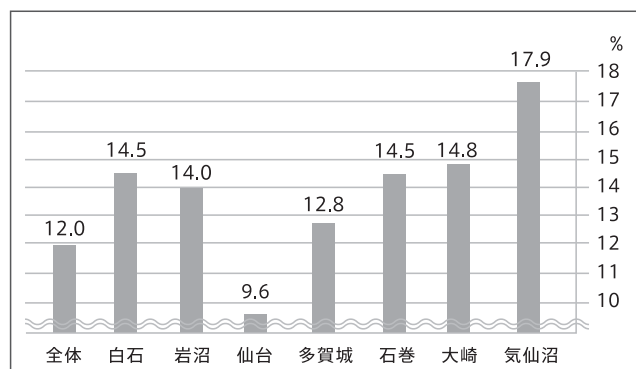


支援センターでの各種生理機能検査を含む詳細検査を依頼してきた。また妊婦以外の対象者については、新生児は臍帯血の採取を行い、また新生児の父親・祖父母・兄弟については順次お声掛けしながら同意書による参加の同意をお願いすると共に、協力医療機関、地域支援センターへの来所を促すなどの方法で採血・調査票提出を促してきた。採血・調査票や地域支援センターにて実施した各種生理機能検査の結果は、参加者一人ひとりに主要な測定値等の結果をお伝えし、また集団で集計した統計的な結果や分析についても順次取りまとめを行っている。統計値は、各協力医療機関、自治体ごとにまとめられて、協力医療機関や地域の自治体の保健福祉セクションと共有し、その後の対応や健康施策に役立てられている。これまで報告されてきたもののうちの一部の概要は以下の通りである。

妊娠前のBMI、妊娠中の生活習慣等

調査にリクルートされた妊婦の方々からは、妊娠前の運動習慣や体重、妊娠中の各種生活習慣などを調査票調査で聞きとっている。妊娠前のBMI (Body mass index: 体重(kg) ÷ 身長(m)²で計算される) や運動習慣の有無、あるいは妊娠初期の睡眠時間に地域差がみられるなどしている。宮城県はメタボリックシンドローム該当者及び予備軍の割合が全国でワースト3に入り続けているが、県内でも大きな地域差があることが見て取れ、対策に活かし得る数値が得られた。

妊娠前BMI≥25の割合（地域は各地域支援センターの管轄自治体ごと）

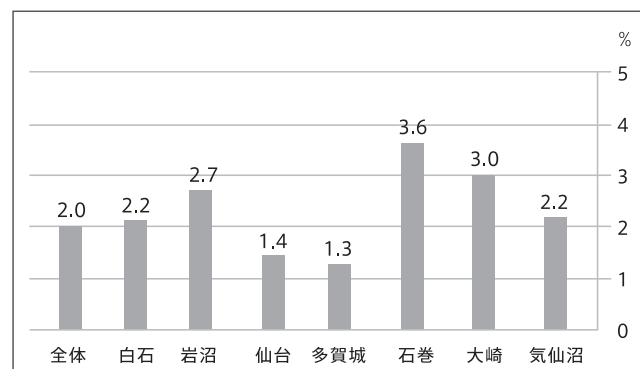


妊娠中の喫煙率

妊婦は喫煙しないように各所で指導は行われているが実態としては、実現していない状況も調査票調査から浮かび上がっている。妊娠初期喫煙率は全体で約2%、高い地域では4%近くになっており、妊婦の喫煙率の数字が示され、各自治体や協力医療機関から大きな関心が寄せられた。

三世代コホート調査は調査へのリクルートが2017年3月末まで続いたために、詳細な分析は未了だが、今後メンタルヘルス面や、項目間の相関関係など更なる解析と共に、報告・公表を予定している。

妊娠初期の妊婦の喫煙率（地域は各地域支援センターの管轄自治体ごと）



地域支援センター型調査

東北メディカル・メガバンク計画で行うコホート調査のために、東北大学東北メディカル・メガバンク機構は、宮城県内7か所に地域支援センターを設けている。センターには10数項目の生理機能検査が実施できる設備があり、チラシの配布やマスメディアを通じた呼び掛けなどを通じて調査について知った住民が、電話等で予約して調査に参加した。また、三世代コホートにおいて、産科医療機関で調査に参加した妊婦の家族等が採血・詳細調査のために訪れている。

調査の所要時間は約2時間半で、既に採血等を特定健診参加協力型調査等で終えた参加者が各種検査のみのために訪れることもできるようにした(追加検査)。

地域支援センターの概要

地域支援センターは、センター型の調査のみならず、地域との接点全体も担う拠点で、2012年12月に石巻・気仙沼で開所したのを皮切りに、2013年11月までに7か所に設けられた。

各センターには、センター型調査を担うGMRC(ゲノム・メディカルリサーチコーディネーター)と、三世代コホート調査の協力医療機関へ勤務するGMRCなどが所属する。

【各地域支援センターの所在地】(住所 / 開所日)

- 地域支援気仙沼センター
988-0053 宮城県気仙沼市田中前4-1-1 / 2012年12月13日
- 地域支援大崎センター
989-6165 大崎市古川十日町 3-28 / 2013年11月6日



地域支援仙台センター

- 地域支援石巻センター
986-0873 石巻市山下町 2-3-28 / 2012年12月10日
- 地域支援多賀城センター
985-0842 多賀城市桜木 3-4-1 / 2013年5月16日
- 地域支援仙台センター
980-8573 仙台市青葉区星陵町 2-1 / 2014年7月24日
* 南吉成分室を2013年9月7日に開所後移転
- 地域支援岩沼センター
989-2441 岩沼市館下 1-58-1 / 2013年2月14日
- 地域支援白石センター
989-0243 白石市字沢目 8-29 / 2013年7月12日

調査内容

全7センターで基本的に共通した機器・プロトコルで調査を行い、結果は数か月程度で対象者に郵送でお知らせした。

【検査項目】

- 身長 / 体重 / 体組成測定
- 骨密度検査
- 尿検査
- 血液検査
- 眼科検査
- 聴力検査
- 呼吸機能・抵抗検査

地域支援センター型調査の実績(新規参加者のみ)

	平成25年度	平成26年度	平成27年度	合計
気仙沼	525	637	179	1,341
大崎	430	715	228	1,373
石巻	515	569	440	1,524
多賀城	623	878	441	1,942
仙台	1,058	1,838	1,928	4,824
岩沼	476	669	556	1,701
白石	279	596	249	1,124
合計	3,906	5,902	4,021	13,829

- 口腔内検査
- 推定中心血圧測定
- 握力測定
- 頸動脈エコー
- 家庭血圧計 / 歩数計（貸出しを行い、自宅で測定）
- 脚伸展力測定
- タブレットPCによるアンケート調査
- MRI検査（仙台センターのみ実施。健康調査参加者でMRI検査を希望する成人に限る）

＊第2段階の詳細二次調査では内容の変更が行われている。

調査の実施状況

地域支援センターでは前述したような詳細検査が実施されるが、既に自治体主催の特定健診現場で調査に参加した人も、更に詳細検査を希望し来所することができることとした。そのため、地域支援センターでは、新規の参加者と、既に特定健診参加協力型調査を終えた参加者、三世代コホート調査の参加者と3通りの参加者に対応した。

脳とこころの健康調査

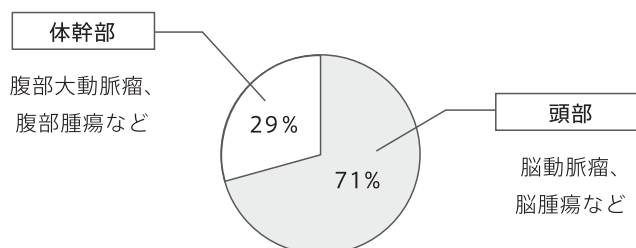
地域支援仙台センターには、2台の3.0テスラのMRI装置が導入されている。本計画のコホート調査に参加され、地域支援センターに

おける各種生理機能検査等を受けられた方のうち、希望者に対して頭部及び腰から膝にかけてのMRI撮像を行っている。

被験者の大部分には同時に簡単な認知機能検査（前頭葉機能検査など）もお願いしている。コホート調査によるデータ、ゲノム解析情報とあわせ、認知機能や運動機能の研究に用いられ、特に、認知症や生活不活発病などの病態解明等につながることを期待されている。2017年6月までに5,000人以上の撮像を終え、研究期間中に総計1万人程度の撮像を予定しており、被験者には医師による脳画像の読影結果および脳の体積が年齢相応かどうかの結果を回付している。脳とこころの健康調査参加者には、MRI検査データを用いて医師による読影結果及び脳体積の萎縮度を回付し、さらに緊急性のある偶発所見を見つけた場合には医療機関での診断・治療をお勧めすることで、被災地の健康管理に貢献している。

【MRI検査による緊急回付の内訳】

2016年末までに総計83件の緊急回付



導入されているMRI装置

装置名	Philips社製、Inginia 3.0T
台数	2台
撮像方法	MPRAGE法、脳拡散強調画像法、pCASL法など
行う評価	脳灰白質 / 白質体積、脳白質線維束、脳白質病変、 脳血管の走行、大腿部筋肉量など
想定している 標的疾患	PTSDやうつ病等の精神疾患、高血圧や糖尿病 / 肥満などの生活習慣病、認知症



仙台の東北メディカル・メガバンク棟に2台の3.0T-MRIが設置されている

地域子ども長期健康調査、メンタルヘルスケア

地域子ども長期健康調査

地域子ども長期健康調査は、三世代コホート調査の一環として小中学生を対象に、学校配布のアンケートを個別郵送回収し、東日本大震災後の子どもたちの病気の増加や症状の悪化の有無などについて調査した。調査を通じて、1.震災が子どもたちの健康に与える影響の実態把握と対策立案、2.所見のあるお子さん一人ひとりへの適切なこころの相談や受診勧奨等の実施、3.(医療機関受診後に当機構から別事業への橋渡しをして)診断上必要あるいは難治性疾患で新たな治療法開発が必要な場合、保護者の同意のもと遺伝子解析を含む詳細な検査を実施し、最先端の医学的支援を行うこと、を目的とした。

【地域子ども長期健康調査の実績】

調査対象 対象地域の全ての公立校の小学2、4、6年生と中学2年生
(学校で保護者あてアンケートを配布)

- 平成24年度 ・ 調査地域：岩沼市、亶理町、山元町
・ 調査対象と回収数：1,369通 / 3,505人
・ 主な結果や支援：309回の電話支援、及び面談
- 平成25年度 ・ 調査地域：県南13市町
・ 調査対象と回収数：4,074通/12,742人
・ 主な結果や支援：1,278回の電話支援、及び面談
- 平成26年度 ・ 調査地域：平成24年度実施の3市町を除く県南10市町と県北15市町村
・ 調査対象と回収数：7,226通/28,159人
・ 主な結果や支援：14回の電話支援、及び面談



心理士による面談風景

- 平成27年度 ・ 調査地域：県北15市町村10市町と県北15市町村
・ 調査対象と回収数：4,374通/18,489人
・ 主な結果や支援：8回の電話支援、及び面談

合計 調査地域：県北28市町村
調査対象と回収数：17,043通/62,895人
主な結果や支援：1,609回の電話支援と延べ約110回の面談

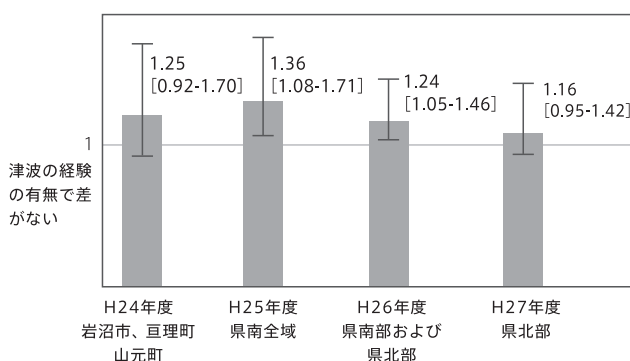
成果 アトピー性皮膚炎の症状、こころの所見が、津波や住居環境の変化を経験した子どもがしない子どもに比べて高かったが、時間経過とともに軽減してきたことが明らかになった。

本事業のメンタルヘルスケアへの取り組み

本計画で行う地域住民コホート調査と三世代コホート調査では、うつ傾向を始めこころの健康状態を評価する設問を含む調査票を、また、上述の地域子ども長期健康調査では、SDQ (Strengths and Difficulties Questionnaire) という日常生活の困難さを問う設問を含む調査票を用いるなど、メンタル面への取り組みを重視している。

これらの調査結果から、要支援と認められる結果が出て、本人が希望する場合には、本事業専属の心理士による電話・面談による相談や医療・相談機関との連携を通して、状況改善に向けた働きかけが行われている。

津波を経験した子どもと経験しない子どもで湿疹症状をもっている割合を比較したもの



バイオバンクとその設備

東北メディカル・メガバンク計画では、二種類のコホート調査によって集められた血液・尿などの生体試料、調査票に記載された生活習慣等の情報、生体試料を元に解析された遺伝情報などを、個人識別に用いられるような情報を除いて匿名化した上で一元的なバイオバンクとして保管している。2017年5月までに約15万人の協力者から提供された280万本以上の生体試料を受け入れて保管しており、これらの試料・情報は適切な審査を経て各種研究機関に提供される試料・情報分譲の仕組みが整えられている。

バイオバンクの構成

本計画のバイオバンクには、本計画のコホート調査により収集される情報や生体試料が、匿名化されて個人情報を含まない形で保管されている。血液や尿などの生体試料は自動装置を使って処理され、コホート調査情報やゲノム解析情報のシステムとは独立して、LIMS (Laboratory Information Management System) によってICT管理されており、また、それぞれの試料特性に合わせ、-180℃、-80℃、4℃の3つの温度で保管されている。バイオバンクを利用する研究者は、これらの生体試料とともに、匿名化された提供者のコホート調査関連情報や、全ゲノム解析、各種オミックス解析などのデータを利用することができる。

【東北メディカル・メガバンク計画のバイオバンク】

- 主な試料・情報：
血清・血漿、血液細胞、尿、DNA検査結果、調査票記載事項（生活習慣・病歴など） / 各種解析情報

- 試料保管体制：
LIMS (Laboratory Information Management System)
- 解析手段：
ゲノム解析プロテオーム・メタボローム解析、トランスクリプトーム解析、エピゲノム解析
- 応用実用化：
生命科学研究、基礎医学研究、個別化予防、薬の分子標的、バイオマーカー、新しい診断法

生体試料の処理と受け入れ

コホート調査におけるベースライン調査では、成人の提供者1人あたり34mlの採血を行ってきた。そのうち、13mlは血液の検査に使われ、その結果は提供者への送付と、コホート調査のデータとして利用される。残りの21mlがバイオバンク用であり、9mlは血清用、7mlは血漿・パフィーコート用、5mlは細胞用の採血管に採取される。すべての試料はバイオバンク室において処理し、あらかじめ底面に二次元バーコードが付いた保存チューブに分注して保管する。ゲノムDNAは、血液や臍帯血のパフィーコートや唾液から抽出し、その一部は全ゲノム解析やアレイ解析などに提供される。妊娠中の母親からは妊娠前後3回分の血液と母乳や臍帯血が保管されている。

【2017年5月までの試料保管状況】

- 延べ187,400人 (ID数 148,000人) から、2,833,500本の生体試料を収集保存 (2017年5月1日現在)



細胞の保存に用いられる大型凍結保存容器



DNA、血液などの保存に用いられる自動保管庫

- ・ DNA試料：88,100人分
- ・ EBV-感染細胞：1,816人分
- ・ 増殖T細胞：2,074人分
- 延べ25,138人分の唾液・歯垢試料(細菌ゲノム解析用)を、歯科医による口腔検診記録と共に保存
- 試料管理の自動化、コンピューター管理(Laboratory Information Management System)を徹底

適切な管理のための設備

バイオバンクでは匿名化処理の終わった生体試料を受け入れる。匿名化IDによる管理ではIDのエラーが起きることが危惧されるが、LIMS(Laboratory Information Management System)を導入し、工程ごとにバーコードからIDをコンピューターに登録する操作を行うことにより、試料調整工程のトレーサビリティの確保と、IDエラーの低減化が実現された。また、分注装置や保管倉庫の自動装置を導入し、信頼性の高い試料管理の実現に努力を続けている。

これらのシステムについては、2015年6月にISO9001(品質マネジメントシステム)の認証を取得した。また、2016年3月に匿名化後の試料・情報を管理する範囲についてISO27001(情報技術—セキュリティ技術—情報セキュリティマネジメントシステム)の認証を取得した。



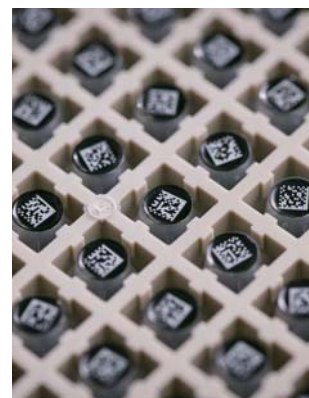
ISO 27001認証の認証書は、2016年3月23日に東北大学で授与された

【東北メディカル・メガバンク機構のバイオバンク設備】

- 分注後の検体の保管
 - ・ 装置 / 器具：二次元バーコード付チューブ
 - ・ 製品名：Thermo Scientific Matrix 2D コードチューブ
 - ・ 数量等：2017年5月までで280万本以上
 - ・ 特徴：製造元で同一番号が発行されない管理
- DNA検体の保存
 - ・ 装置 / 器具：自動保管庫
 - ・ 製品名：Brooks SampleStore II (4℃)
 - ・ 数量等：1台(90万チューブ収容可)
 - ・ 特徴：完全自動化された入出庫システム。開口部が小さく、温度変化が小さい。
- 尿、血漿などの保存
 - ・ 装置 / 器具：自動保管庫
 - ・ 製品名：Brooks BioStore II (-80℃)
 - ・ 数量等：2台(370万チューブ収容可)
 - ・ 特徴：完全自動化された入出庫システム。開口部が小さく、温度変化が小さい。単核球を保存。
- 単核球の保存
 - ・ 装置 / 器具：大型凍結保存容器(液体窒素 気相保存)
 - ・ 製品名：大陽日酸 DR-1000AT(G)-16 / CHART社 MVE1894R-190AF-GB
 - ・ 数量等：22(16+6)台(130万チューブ収容可)
 - ・ 特徴：-180℃以下で均一化された容器内気相で、全ての試料を保存。



自動分注装置



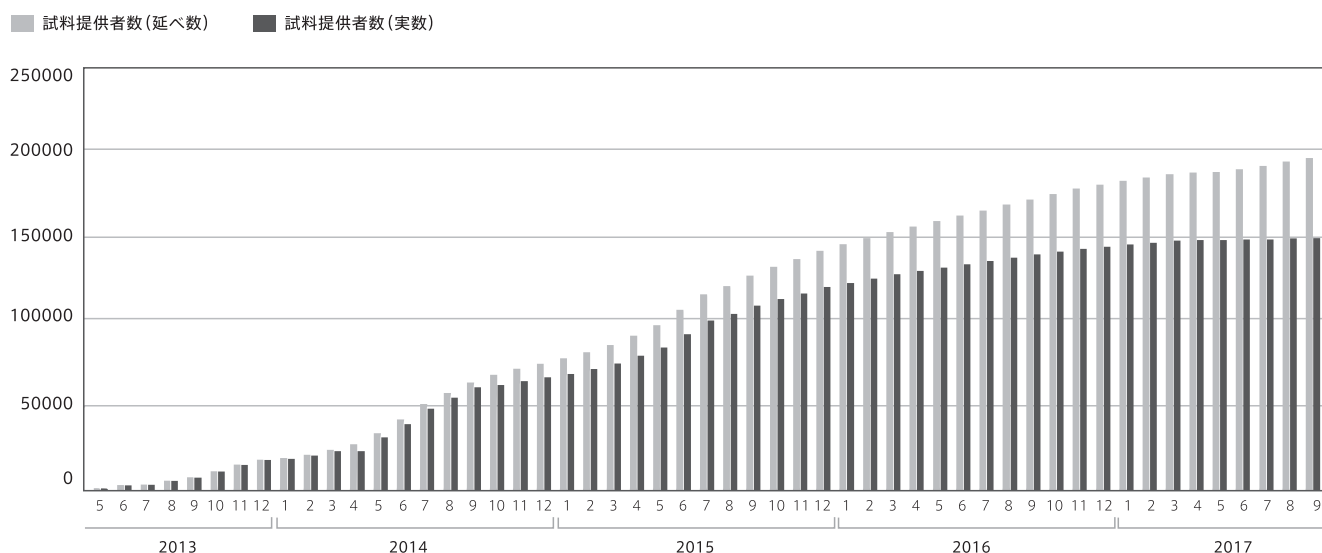
二次元バーコードのあるチューブ底部

バイオバンクへの試料提供者数と保存試料数

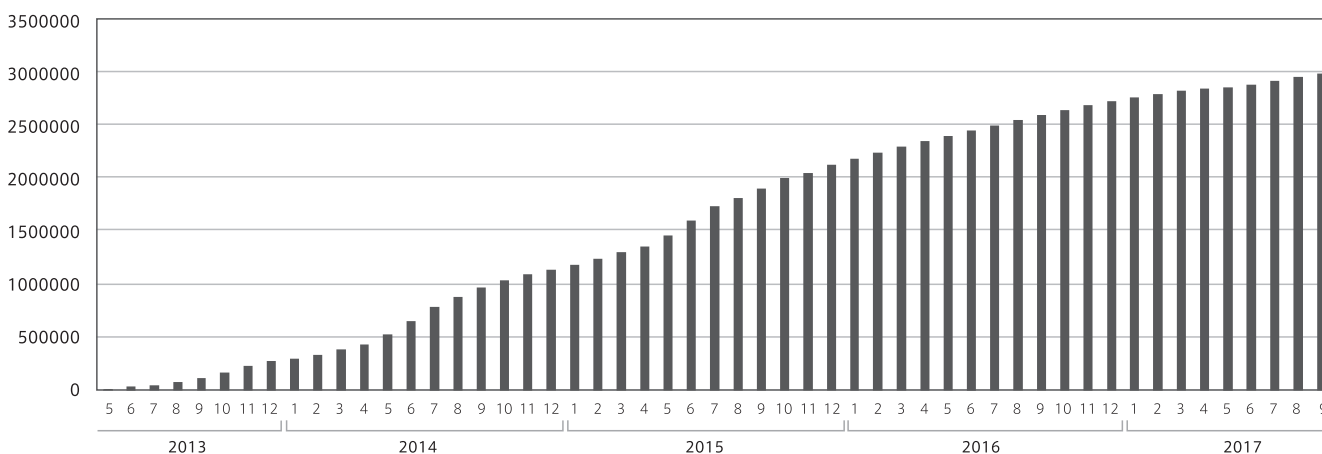
2013年5月のコホート調査開始以来、バイオバンクへの試料提供者数と保存試料数は増え続けている。三代目コホートの妊婦として登録された方からは、妊娠中に2回、出産後に1回の合計3回採血にご協力いただくなどするため、提供者数の延べ数は実数を上回る。

また、試料は一度の採血で得られる血液から15本程度に各成分に分けて保存されている。

試料提供者数



保存試料数



ゲノム解析

東北メディカル・メガバンク計画は、目標として個別化医療・個別化予防に代表される未来型医療の基盤構築を掲げているが、それには、個人のゲノム情報を解読することが欠かせない。2017年半ばまでに、3,500人規模の全ゲノム解析を行いそのデータの主要部分を研究者の自由な利用に提供している。2015年8月に発表した1,070人分のデータは遺伝的な均一性が高い集団を、単一施設・設備、単一プロトコル、高深度（×32）で解析した世界初の成果として注目され、その後拡張を続けてきた。

コホート調査とゲノム解析の戦略

近年、世界中で集中的な研究が数多く積み重ねられてきたものの、主にゲノムワイド関連解析（GWAS）等で見いだされた遺伝子変異の効果は疾患発症を説明するに至っておらず、いわゆるMissing Heritability（失われた遺伝率）の克服が課題だが、遺伝子変異と疾患を繋ぐエビデンスが圧倒的に不足している状況にある。東北メディカル・メガバンク計画においては、ゲノムコホート研究に対して、特に家系情報を取り込み、また、人生初期からの環境要因や正確な表現型の把握、変異と環境の統合解析を行っていくことでその克服を目指している。その中でゲノム解析の戦略は、地域住民コホートを基盤とした全ゲノム解読とそれに基づくエスニックアレイ作出、同アレイを用いインピュテーション技術を活用した全ゲノム解析に三世代コホートによる家系解析を組み合わせて、疾患原因遺伝子の特定と検証を目指している。

全ゲノム解読とリファレンスパネル構築

東北メディカル・メガバンク機構は、2013年11月29日に1,070人分の全ゲノム配列の高精度解読が完了したことを発表した。解析されたのは当機構が行う地域住民コホート調査への協力者の採血から得られたDNAで、ある民族集団から代表性高く得られた1,070人規模の高品質（1人あたりシーケンシング32回分の解読量、平均900億塩基以上）な全ゲノム解読を均質な精度（単一の施設・設備、単一の方式）で解読した世界初の成果である。この解析結果は論文にまとめられ、2014年8月に雑誌Nature Communicationsに掲載された。その後、継続された解析によりデータは拡充され、2016年6月には2,049人分の全ゲノム解析が完了し、見つかった全SNVについて、その頻度情報と位置情報を簡易DTA（Data Transfer Agreement）への同意をもとに当機構のウェブサイトからダウンロードできるように公開した。発見されたのは2,800万個の遺伝子多型で、うち1,800万個以上の多型については国際的なデータベース（dbSNP等）に未搭載のものを新規に同定・収集したものである。新たに発見された多型の多くは比較的希な頻度（頻度1%以下）のものである。全ゲノム解析のデータは2017年9月には更に規模を3,554人に拡大すると共に、東北以外の地域に出自を持つ検体の解析を充実させて公開された。

こうして構築された全ゲノム解読情報はリファレンスパネルとして、既に病気を発症している患者を集めた疾患コホート等との共同研究による症例対照解析や未診断疾患イニシアチブ（IRUD:

東北メディカル・メガバンク計画のコホートデザインの特徴を活かしたゲノム解析戦略

地域住民コホートを基盤とした全ゲノム解読とそれに基づくエスニックアレイ作出、同アレイを用いた全ゲノム解析に三世代コホートを用いた家系解析を組み合わせて、疾患関連遺伝子の特定と検証を目指す先進モデル。アイスランドのdeCodeプロジェクトを参照して構築。

- 01 地域住民コホートをもとに千人規模の日本人全ゲノムリファレンスパネルを構築。
- 02 同パネルをもとに、日本人用のエスニックアレイ：ジャポニカアレイ®を作出。同パネルは疾患NGS解析のフィルターとしても機能。
- 03 同アレイをもとに対象を拡大して大規模解析。アレイ解析結果からは、精度向上されたリファレンスパネルを用いインピュテーションにより全ゲノム補完解析が可能。
- 04 三世代コホートや他コホートとの連携をもとに、大規模な遺伝子-環境相互作用解析を実施。
- 05 トリオ解析や再構成された大規模家系情報等を利用し、疾患関連遺伝子の絞り込みDe novo変異の解析へ応用。
- 06 遺伝子-環境相互作用の解明、個別化予防・医療実現へ。

Initiative on Rare and Undiagnosed Disease) との連携による研究をはじめとして幅広く活用されている。

日本人基準ゲノム(JRG)の構築

前述した全ゲノム解読は、短鎖読みとり型の次世代シーケンサーを用いたものであり、繰り返し配列や大きな欠失配列等に対して解読の限界がある。それに対して、当機構では、長鎖読みとり型の次世代シーケンサーPacBio RS II (Pacific Biosciences社製)を用いて、ヒトゲノム全長の100倍に相当する3,000億塩基のシーケンシングを行い、全ゲノム解読を行った。本シーケンス解析の結果、国際ヒトゲノム参照配列に対して、日本人が保有しこれまで報告されてこなかった約3,700箇所の新たな挿入配列、約250万塩基の同定に成功したことを2016年4月に発表している。それらの配列を国際ヒトゲノム参照配列上にマップしない状態でデコイ配列として同年7月から公開、更に8月には、得られた挿入配列のうち日本人集団で存在を検証した挿入配列903個(約100万塩基配列)を国際ヒトゲノム参照配列上に配したものを、日本人の基準ゲノム配列JRGv1 (Japanese Reference Genome version1)として、公開した。デコイ配列 decoyJRGv1は日本人に高頻度でありながら国際ヒトゲノム参照配列には含まれていない配列をまとめたもので、ゲノム解読時の読み取り精度の向上に活用されることを想定している。また2017年6月には、大幅に精度を向上させたJRGv2を公開した。

ゲノム解析の設備

東北メディカル・メガバンク機構は前述のような解析事業を進めるにあたって、いわゆる次世代型シーケンサー6機種22台をはじめ、一塩基多型解析やコピー数多型を解析する各種機器を含め最新鋭の施設を備え運用している。

最大で年間4,000検体以上のヒトの全ゲノム配列を決定することが可能なこの解析基盤を用いた共同研究の公募も一部行っている。検体の取り違いを防止するため、解析工程は可能な限りロボット(ラボラトリー自動分注ワークステーション)による自動化を採用し、またシーケンス解析で得られた膨大なデータは、安全な専用ネットワークでスーパーコンピュータに送信され、解析されている。

整備されている次世代シーケンサー (機種名 / シーケンス方式)



Hiseq 2500 /
蛍光検出による配列解読
(全ゲノム解析用)



Miseq /
蛍光検出による配列解読
(全遺伝子解析用)



Ion Proton /
イオン検出による配列解読
(全遺伝子解析用)



Ion PGM /
イオン検出による配列解読
(遺伝子部分解析用)



PacBio RSII /
1分子長鎖配列解読
(ゲノム難読領域解析用)

オミックス解析

東北メディカル・メガバンク機構では、血漿メタボローム解析を中心に、一部プロテオーム解析やトランスクリプトーム解析を含め、また株化リンパ球を用いた多層オミックス解析を進めている。2015年7月からは、一部のデータ（約500人分）を日本人多層オミックス参照パネル「jMorp」として公開し、2016年8月にメタボローム部分を1,008人分に拡充し、更に2017年には5,093人分にまで拡張している。

オミックス解析の背景

今後の個別化予防・個別化医療の構築にあたって、個人の様々な違いを反映したデータを蓄積していくためには、ゲノム情報に加えて、エピゲノム、トランスクリプトーム、メタボロームなどの生体分子情報を得ていくことが重要になる。これら多層オミックス解析で得られる生体分子情報により、個人ごとの表現型の違いをより精密に評価することができ、また経時的な変化の解析を行うこともできる。こうした重要性にも関わらず、国際的にも集団ベースでの多層オミックス解析のデータ資源は稀である。特に、健康人由来の生細胞でゲノム解読情報を有する多層オミックスデータは本計画のものが唯一と考えられる。

日本人多層オミックス参照パネル「jMorp」の構築と公開

日本人多層オミックス参照パネル「jMorp: Japanese Multi-omics Reference Panel」は、大規模な人数のオミックス解析を行った結果を総合し、各代謝物やタンパク質の分布や頻度情報などをまとめることで、今後のオミックス研究の参照情報となるもので、東北メディカル・メガバンク機構が2015年7月に発表した。これは東北メディカル・メガバンク計画のコホート調査に参加した日本人500人分の

血漿に対して、質量分析(MS)法と核磁気共鳴(NMR)法を複合的に駆使した、網羅的メタボローム及びプロテオーム統合解析を行った成果である。その結果、日本人集団の血漿中の代謝物の濃度分布やタンパク質の頻度分布を明らかにすることに成功し、度数分布など統計データをウェブ上で公開している。また、2016年8月には、jMorpのメタボローム解析人数を約2倍の1,008人に拡張すると共に、各代謝物の計測値間の相関情報を世界で初めて公開、またタンパク質の断片(ペプチド)の詳細情報を明らかにすることで、代謝の変化やタンパク質の変異と体調・体質との間の関係をより詳細に調べるための情報の提供を行っている。続く2017年には、メタボローム解析人数を5,093人に大幅拡充し、年齢別の代謝物濃度分布やネットワーク解析の結果表示など新たな機能を追加している。今後も東北メディカル・メガバンク機構では、解析例の数や同定物質の種類を増やしてパネルの精度を上げるとともにゲノム情報や健康情報等との関連解析を行い、幅広い医科学研究の基盤として活用されるよう、jMorpを随時更新していく。

オミックス解析の設備

当機構のオミックス解析は、メタボローム解析が12台の質量分析計と3台のNMR(核磁気共鳴装置)によって、またプロテオーム解析は2台の質量分析計によって担われている。NMR法は定量性が高いと共に高速で測定が可能であることからメタボローム解析の対象の大幅拡充に最大限活用され、また、高感度な質量分析法については、対象を絞って活用することで詳細な代謝物情報を取得し、ゲノム情報や調査票情報等との関連解析に利用できるようにしている。

オミックス解析に用いる主な装置

NMR	台数	3
	仕様	共鳴周波数 800MHz、600MHz
	主な付帯装置	高感度極低温プローブ、自動サンプル交換装置
メタボローム用 質量分析計	台数	6
	仕様	飛行時間型、三連四重極型
	主な付帯装置	全自動サンプル前処理
プロテオーム用 質量分析計	台数	6
	仕様	オービトラップ型、飛行時間型
	主な付帯装置	ナノ流速液体クロマトグラフィ



質量分析計



NMR装置

インシリコ解析とジャポニカアレイ®

東北メディカル・メガバンク計画では、シーケンス解析によるデータをもとにした全ゲノム解読をはじめ、スーパーコンピュータを活用した数々の解析（インシリコ解析）を行っている。約十年前に完遂した国際ヒトゲノムプロジェクトでは、世界各国の多数の研究者が数千億円以上かけ、ヒト一人体分相当のリファレンスゲノムを解読したが、現在は、次世代シーケンサー（NGS）の発展により、個々人の少量の血液から簡便に短時間でパーソナルゲノムを決定できる時代を迎えている。東北メディカル・メガバンク機構は、情報科学・数理統計学・集団遺伝学の知識を基に新たな知識を発見するための研究を行い、また解析のためのソフトウェアの独自開発も行っている。

全ゲノム解読情報の公開

2017年7月までに、3,554人分の全ゲノム解読が完了しており、その情報の一部は機構のウェブサイトを通じて公開されている。3,554人分の解読にあたっては、次世代型シーケンサー（Illumina社製 HiSeq2500）を用いている。

この配列情報のうち、アレル頻度5%以上の頻度情報については、国際SNP番号や遺伝子名で検索可能で、国際ゲノム参照配列上での位置情報の把握ができるようなデータベース検索サイトを立ち上げている。この検索サイトは2014年8月から一般公開されている。また、アレル頻度に関わらず一つ以上見つかった全ての一塩基バリエーションについても、位置情報と頻度情報を記したファイルを、

ウェブ上での簡易のDTA (data transfer agreement) 手続きによってダウンロードできるようにしている。この遺伝情報の条件付き公開は、2015年12月から1,070人分についてダウンロード可能になり、2016年6月から2,049人分に拡充され、更に2017年7月には3,554人になった。2016年末時点で世界中から総計4,000程度の利用があった。検索サイト、ダウンロードサイトは、いずれもポータルサイトiJGVD (integrative Japanese Genome Variation Database) にまとめられている。

日本人向けDNAマイクロアレイ「ジャポニカアレイ®」の開発

一度に多くの人のSNPの遺伝子型を決めることができるDNAマイクロアレイ（SNPアレイ）は、疾患や体質と遺伝子の関係を調べるゲノムワイド関連解析（GWAS）において最も多く使われている技術である。これまでのSNPアレイは国際1,000人ゲノム計画などの全世界規模のゲノム情報に基づいており、日本人ゲノムに焦点を当てて設計されたものは存在しなかった。

東北メディカル・メガバンク機構では次世代シーケンサーを用いて決定した日本人約1,000人のゲノム情報から日本人集団内に特徴的なSNPの現れ方（ハプロタイプ）の解析を行い、その結果に基づき日本人に適したSNPアレイ「ジャポニカアレイ®」の設計を行った。ジャポニカアレイ®は日本人が持つSNPを効率的に捉えることができるため日本人を対象としたGWASにおいて特に有用であることが期待され、株式会社東芝から2014年12月に商用サービスとして解析が開始されている。

開発されたソフトウェア

Hap Monster	NGSデータから変異コールとハプロタイプフェーシングを同時に行うソフトウェア
iSVP	NGSデータから構造変異を検出する複数のツールを並列に適用し、結果を統合するパイプラインソフトウェア
SUGAR	NGSの大量 DNAシーケンシングデータのクオリティ評価とデータクリーニングを行うソフトウェア

ジャポニカアレイ®



スーパーコンピュータ

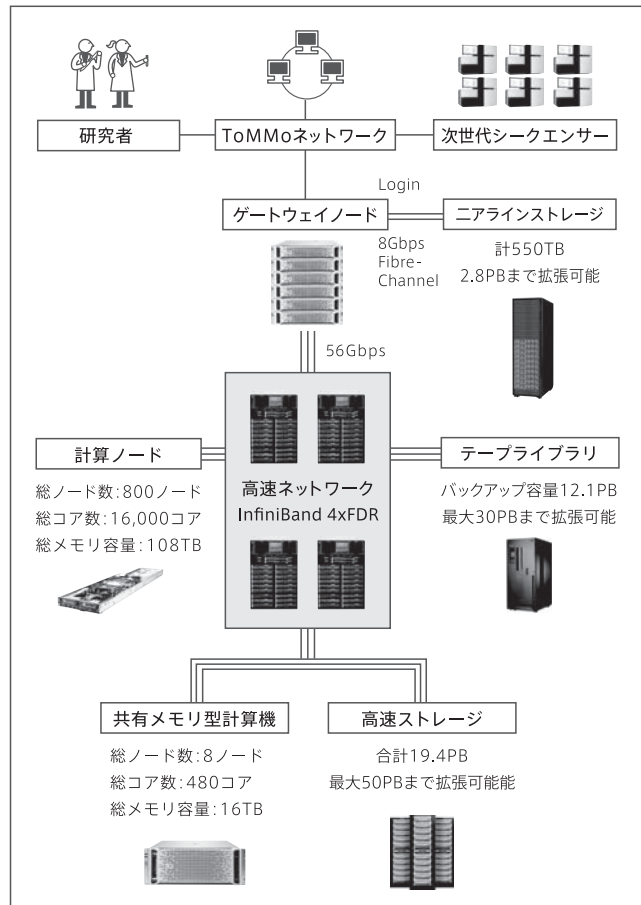
東北メディカル・メガバンク機構は、以下の役割を担うためのスーパーコンピュータを導入している。

- 品質の高い「個別化医療・予防」の基盤となる日本人のゲノム情報の構築
- 環境要因と遺伝的要因との関係を解析し日本人の疾病などのリスク予測をより正確に行える統合データベースと大規模解析環境の構築
- 全国および機構内の研究者がセキュリティを担保しつつ解析を行える「個別化医療・予防」を加速するデータバンクの構築

本スーパーコンピュータは、生命情報解析（ゲノム情報解析）、データバンクの両方の機能を併せ持つ新しい形態の複合データバンク（データ解析バンク）の基盤としての役割を果たしている。

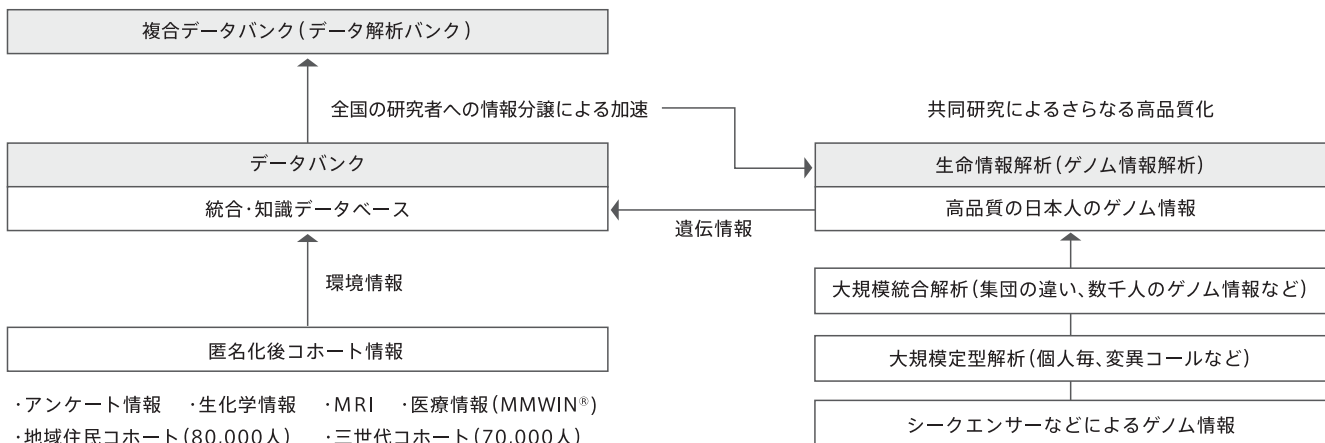
スーパーコンピュータの性能

本スーパーコンピュータは、総理論演算性能401TFLOPSで、総計算ノード数808、総コア数16,480、総メモリ容量124TBを擁し、ライフサイエンス分野に特化したスーパーコンピュータシステムとしては国内トップクラスの演算能力である。また、膨大なデータを格納するために、18PBの大容量ストレージを備えており、最大50PBまで拡張可能である。また、大容量ストレージにアクセスして計算を行うために、InfiniBand FDRによる56Gbpsの高速ネットワークを採用し、日々の情報解析を円滑に処理している。加えて、環境に配慮したシステム運用を実現するため、導入前に空調シミュレーションを行い、空調機器の最適な配置をはかっている。



スーパーコンピュータ概念図

このシステムを用途やセキュリティレベルに応じて、4ユニットに分割して運用している。



ゲノムプラットフォーム連携センター

東北メディカル・メガバンク機構は、全国のゲノム医療研究者、ゲノムコホート研究者と連携し、日本のゲノム医療研究水準の向上に資することを目的に、ゲノムプラットフォーム連携センターを2016年8月に設置した。主にスーパーコンピュータ等の研究基盤を全国の研究者の利活用に供することを通じて、東北メディカル・メガバンク計画および他のバイオバンク等と連携を推進し、得られた成果を次の連携に供する循環を行うことで、解析基盤を強化しながら、日本のゲノム医療の基盤として提供することを目指している。

遠隔セキュリティエリアの設置

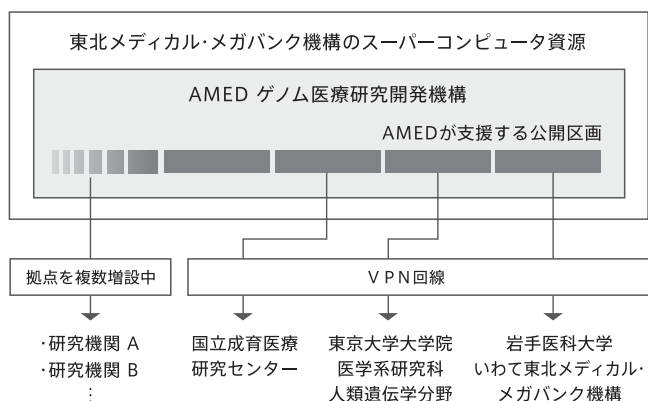
東北メディカル・メガバンク機構に設置されたスーパーコンピュータへ、東北メディカル・メガバンク計画の実施機関以外の外部研究機関からもアクセスできる仕組みを整えた遠隔セキュリティエリアの運用を2016年12月に開始した。外部研究機関において、生体認証で厳重に入室管理された遠隔セキュリティエリアを設け、そこに設置したシンクライアント端末を通じ、スーパーコンピュータ内に割り当てられた公開区画へのアクセスが可能になり、まず東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野、及び国立成育医療研究センターにおいて運用が開始された。公開区画の設置・運用は日本医療研究開発機構 (AMED) の支援を受け、当計画が保有する機微性の高い情報を遠隔地からも安全性を担保した状態で利用でき、精度の高いゲノム医療実現のための解析研究を実施する

ことが可能となった。2017年前半で更に数か所の拠点で設置が進み、検討中のものを含めると10か所を超える拠点の整備が計画され、東北メディカル・メガバンク計画由来のデータシェアおよび、計算資源の共有による効率的な個別化医療実現に向けた研究が推進されることが期待される。

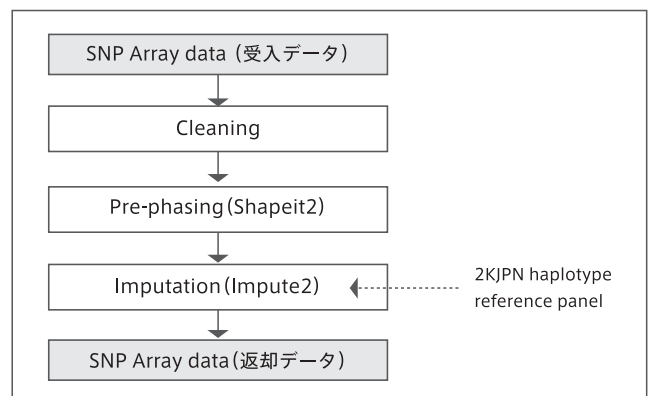
インプューテーションサービスの開始

ゲノムプラットフォーム連携センターでは、当機構が解析し蓄積したゲノムデータの全国のゲノム医療研究の基盤としての更なる活用を促進すべく、学術研究機関(営利企業をのぞく)に所属する研究者の方を対象としてジャポニカアレイ®データに対するインプューテーションサービスを2017年4月に開始した。当面はジャポニカアレイ®のデータのみを対象とし、順次他のプラットフォームに拡大予定である。当計画において整備された研究基盤を全国の研究者の方々に利活用していただくため、利用料金はデータ受け渡しの輸送料金等の実費程度として設定し、多くの利用をはかり、ゲノム医療実現に向けた全国での取組の推進に資することを目指している。

遠隔セキュリティエリアの概念図



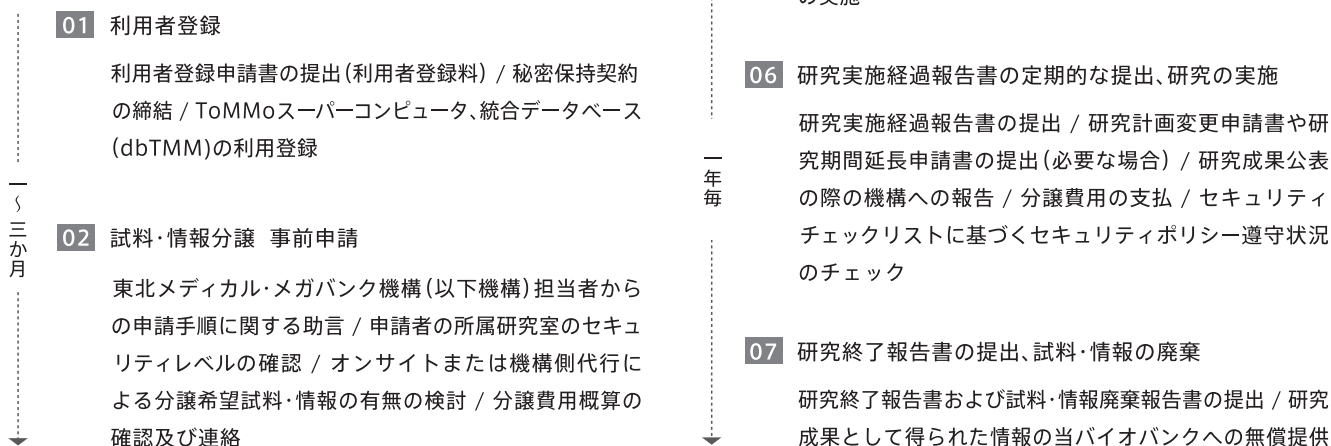
インプューテーションサービスのフロー図



試料・情報の分譲

東北メディカル・メガバンク計画では、コホート調査を通じて収集された試料・情報はバイオバンクに納められた後、多くの研究者の利用に供すべく分譲が行われる。分譲は、試料・情報の利用を希望する研究者からの申請を、東北大学・岩手医科大学以外の研究機関に所属する外部委員を中心とした試料・情報分譲審査委員会によって審査し、承認されたものに対して契約が締結されて実施される仕組みである。また、分譲の状況は東北メディカル・メガバンク機構のウェブサイトで公開され、コホート調査の参加者は個別の研究に対して同意を留保する仕組みも整えられた。試料・情報分譲は、2015年に公式にアナウンスされて開始され、2017年10月現在で9件が契約成立に至っている。

【東北メディカル・メガバンク計画 バイオバンク試料・情報分譲のフロー】



試料・情報分譲対象(2017年10月現在)

2017年10月時点での分譲対象	情報	・ 全ゲノム解読が完了した約2,000人分およびSNPアレイ解析済み約23,000人分(平成25年度コホート調査成人参加者全員)の基本情報、健康調査情報(一部除く)、ゲノム解析情報 ・ 上記のうち約1,000人分の血漿オミックス解析情報
	試料	・ 上記の対象者のDNA、血漿、血清、尿、EBV不死化細胞(一部対象者)、増殖T細胞(一部対象者)
2017年10月以降、分譲対象となる主なもの	情報	・ 平成26年度以降のコホート調査参加者の上記情報 ・ その後、MRI検査情報などを予定
	試料	・ 対象者を拡大して上記を分譲対象とする。

統合データベース

東北メディカル・メガバンク機構は、大規模ゲノムコホート調査由来の、健康調査及び全ゲノム配列情報を含む生体試料の解析情報（基本属性情報、調査票情報、生理学検査情報、検体検査情報、ゲノム・オミックス情報、診療情報、MRI画像情報等）を統合する、東北メディカル・メガバンク統合データベース「dbTMM」を開発した。本データベースは、東北メディカル・メガバンク計画の推進のために東北大学・岩手医科大学で役立てられるのみならず、全国の研究者への情報分譲の基盤となり、ゲノム医療実現に大きく貢献することが期待される。

東北メディカル・メガバンク統合データベース「dbTMM」

2017年10月現在、「dbTMM」には、宮城県・岩手県両県の地域住民コホート参加者約23,000人分の基本属性情報、健康調査情報、全ゲノム配列情報がおさめられ、制限付公開が開始されている。「dbTMM」は、定められた登録・審査の手続きを経て、全国の研究者に利用されデータシェアリングの基盤となっている。

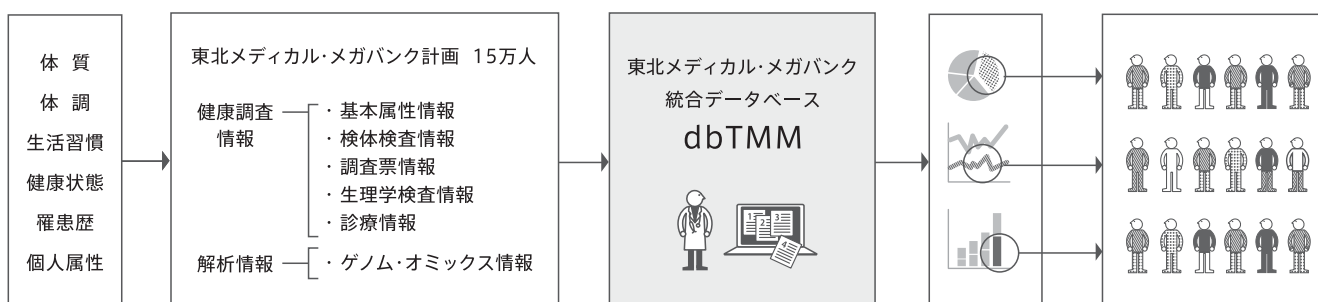
特徴的な機能には、全ゲノム配列情報等に非常に強力な“大規模データ向け高速検索”や、“検索後層別化集団の統計学的自動特徴付け”等があり、精確な層別化と健康調査及び解析情報を統合したフェノタイピングの提供が可能になっている。本データベースの収録情報は順次拡大を続けている。

病院連携による診療情報の活用へ

東北メディカル・メガバンク計画のコホート調査では、参加者が医療機関で受診した際の診療記録を入手できる説明同意をとっている。

調査票調査によって診療情報を自己申告した方のカルテ転記を医療機関に依頼することを基本としているが、電子カルテ化が進んでいる各医療機関の情報の一元的な提供を受けることも目指している。東北大学病院をはじめとした大規模医療機関と連携し、コホート参加者の情報と突合することで、電子カルテ上の情報を得る仕組みの整備である。また、宮城県では、総務省の支援のもと、病院・診療所のみならず調剤薬局・介護施設等の情報を全て電子化した上でバックアップを保管し、ネットワークでつなぐみやぎ医療福祉情報ネットワーク（MMWIN: Miyagi Medical and Welfare Information Network）の取組が進められている。東北メディカル・メガバンク機構はMMWIN®と協力し、有効な情報収集の仕組みの構築も模索している。

統合データベース「dbTMM」の概念図



統合データベースはコホート調査の情報と、試料の解析データの両方を収めている。調査票に記入されたデータや、血液検査・尿検査のデータ等とゲノム情報が統合され、将来的には15万人分の大規模データが集まる

遺伝情報回付

東北メディカル・メガバンク計画で行われている大規模なゲノム解析によって生み出されたデータは、多様な研究の進展に役立てられるだけでなく、コホート調査の参加者の方々の健康に役立てられるようにお伝えする(回付)ことを計画してきた。

しかしながら、ゲノム解析の結果を、大規模な研究の枠組みで個々の参加者の方々に伝えるのは、日本ではこれまで例がなく、海外含めても数少ない事業である。当計画では慎重な検討を学内外の専門家を交えて行った上で、小規模なパイロット研究を実施し、その成果をもとにより多くの方々への回付を実現したいと考えている。

遺伝情報回付についての検討の経緯と体制

コホート調査におけるインフォームド・コンセントでは、遺伝情報の回付について「本研究に参加された方が希望される場合には、両大学が共同で設置する『遺伝情報等回付検討委員会』の審査を経たうえで、遺伝情報の回付を行うこともあります」とした上で、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に掲げられた4項目((1)その情報がみなさまの健康状態を評価するための情報としての精度と確実性を有していること、(2)その情報がみなさまの健康にとって重要な事実を示すものであること、(3)その情報を回付することで、研究業務の適正な実施に著しい支障を及ぼすおそれがないこと、(4)その情報がみなさまの生命や健康に重大な影響を与えることが判明した場合には、有効な

治療方法があること)を列記し、「回付をしない場合」もあるとしている。このインフォームド・コンセントの記載は、「東北メディカル・メガバンク計画全体計画」に基づいて設置された、倫理・法令全国ワーキンググループの議論によって案が作られた。その上で、両大学に設置された倫理委員会での審議を経て、当計画のコホート調査において採用されている。その後、具体的な検討にあたり、両大学内で多部門にわたる検討のためのタスクフォースを組織し、回付のための条件等の整理を行い、会合を重ねながら、報告書を作成した。

同報告書をもとに、主に両大学外の専門家によって構成される遺伝情報等回付検討委員会(委員長:福嶋義光信州大学教授)に議論を依頼した。2015年5月に第1回会合を開いて以降、数か月に1度のペースで議論を重ね、2016年3月の第4回会合において遺伝情報回付パイロット研究の計画を承認した。

パイロット研究の概要

両機構では、遺伝情報回付を行う上で、回付によって対象者によって生じる心理社会的な影響や、回付のプロセスの検証等を目的に、少人数でパイロット研究を実施することとした。対象疾患は家族性高コレステロール血症で、コホート調査の成人参加者でゲノム解析が済み、且つ、コホート調査における血液検査において総コレステロール値、またはLDLコレステロールが高値の方、または調査票において高脂血症(脂質異常症)で加療中や加療歴が

パイロットの研究の概要

対象疾患	家族性高コレステロール血症
対象遺伝子	<i>LDLR, APOB, PCSK9</i>
一次対象者の条件	・血液検査におけるコレステロール値が高い、もしくは治療歴があることをアンケートに記載 ・ゲノム解析が完了 ・結果回付を希望
開始時期	2016年10月
一次対象者数	210名
最終参加者数	36名

主なプロセスと時期

2016年10月	一次対象者選定
2016年11月	案内状発送開始
2016年12月	案内状に対する返信をもとに二次対象者を確定
2016年12月 -2017年1月	遺伝講習会の実施、インフォームド・コンセント、再採血
2017年2月	再解析
2017年3月	変異解釈委員会の開催
2017年3-5月	対面による結果回付及び回付後調査
2017年9-10月	6か月後調査

あると記載のあった方(これら全てを満たす型を一次対象者とした)にお声掛けをする形で2016年10月にスタートした。

本パイロット研究においては、いわゆる未発症診断にはあたらない、何らかの表現型を有する方を対象とし、また疾患については遺伝子変異について病気の発症との関係が既に示されており、また、治療法があることから選定された。

パイロット研究の特徴と今後の計画

本パイロット研究には、参加者が数度にわたって各地の地域支援センター(岩手の参加者は矢巾センター)まで来所を課すこと、心理的影響等を長期に観察するために研究期間が1年以上に及ぶこと、結果回付にあたって1時間の講習会参加を促すことなど、研究を行う側のみならず、研究に参加する側にとっても、大きな労力を割く形で行われた。講習会の実施などは極めて特徴的な取組だが、これらのプロセスを総じて論文・学会発表等で報告していく予定である。また、本パイロット研究の過程で作業上の課題なども洗い出していく。これらの取組は、臨床現場や臨床研究における偶発的所見・二次的所見の返却にも通じる課題を有しており、それらの専門家との意見交換・情報共有を進めている。次のステップにおいては、初回の家族性高コレステロール血症を対象としたパイロット研究が比較的小規模にとどまったことから、ほぼ同スキームで規模を拡大した研究を続けていく。その後の課題としては、別の疾患を候補として選定し、現に症状

を呈していない方への回付を行うことや、健康上有用ながら疾患そのものではない薬物応答に関する遺伝情報(PGx)の回付なども検討する。その過程で、多様なステークホルダーに対するアンケート等による意識調査なども計画していく。最終的には、多因子疾患のリスクを伝えることを目指して取り組んでいく。



各地域支援センターで実施された講習会



インフォームド・コンセントの様子

人材育成

東北メディカル・メガバンク計画で行う大規模なゲノムコホート調査や、ゲノム解析、またその目指す個別化医療・個別化予防の確立にあたっては、これまで、我が国に多くは存在していない専門家が必要となってくる。東北メディカル・メガバンク機構では、こうした要請に応える多様な人材育成にも取り組んでいる。特に、地域住民の方からゲノムコホート調査への参加同意をいただく手続きを担うなど、調査の現場で活躍するゲノム・メディカルリサーチコーディネーター（GMRC）は、数週間に及ぶ独自カリキュラムを設け試験を課して養成・認定を行っている。

GMRCの養成

GMRCは遺伝子やゲノム解析研究について知識を持ち、ゲノム研究を支援する専門職であり、主にゲノムコホート調査への協力を募るインフォームド・コンセントの取得にあたる。養成コースは、約3週間に及ぶ疫学、遺伝学、倫理等の講義と実習、認定試験からなり、2017年春までに300名近くが修了している。東北メディカル・メガバンク機構による認定を受けたGMRCは、日本人類遺伝学会と日本疫学会による認定資格の取得も推奨され、当機構のGMRC（ToMMo GMRC）のうち学会認定資格を得たものは、約150人を数えている。養成されたToMMo GMRCは、宮城県各地の地域支援センターや特定健診会場、産科施設等の、地域住民コホート調査と三世代コホート調査の現場で活躍している。

【GMRC養成コースの構成】

- 01 疫学研究の基礎 1
- 02 疫学研究の基礎 2
- 03 疫学研究の基礎 3
- 04 解剖・生理学
- 05 基礎生物学・遺伝学
- 06 人類遺伝学 1
- 07 人類遺伝学 2
- 08 ゲノム疫学研究と次世代医療
- 09 ToMMoの地域住民コホート研究の概要
- 10 地域住民コホートの実際（説明・同意書）
- 11 ToMMoの3世代コホート研究の概要
- 12 三世代コホート研究の実際（説明・同意書）
- 13 遺伝カウンセリングとは
- 14 ゲノム疫学研究におけるセキュリティ問題
- 15 匿名化とIDについて
- 16 バイオバンクについて
- 17 臨床研究における倫理とインフォームド・コンセント
- 18 GMRCの仕事の実際
- 19 インフォームド・コンセント実習
- 20 筆記試験
- 21 インフォームド・コンセント実習試験

なお、コース内容は事業の進捗を通じて修正や増強などが随時行われてきた。



GMRC養成コースの講義風景



東北遺伝医学セミナーの講義風景

臨床遺伝専門医の養成

当計画が目指す個別化医療・個別化予防の推進のためには、臨床遺伝専門医の増加は欠かせない要件と考えられる。

当機構は専門医の養成に有益な東北遺伝医学セミナーを、2017年10月までに15回開催している。2017年春現在で、当機構には合計6人の臨床遺伝専門医が在籍しており、日本で有数の集積機関となっている。

遺伝カウンセラーの養成

東北大学大学院医学系研究科には、日本10番目となる認定遺伝カウンセラー養成コースが医科学専攻(2015年4月から公衆衛生学専攻)大学院修士課程に設けられ、当機構の教員が中心となって運営している。既に4人の認定遺伝カウンセラーを輩出するとともに、平成29年度も6人が在籍している。

生命情報科学者 / バイオインフォマティクスの養成

大規模な全ゲノム解析やオミックス解析の情報と、多くの調査協力者からの検査情報やアンケート情報、医療情報など、極めて膨大なデータを統合的に扱うには専門的技能が必要となる。

その技能を土台にさらに高度な研究スキルを身につけた専門家を養成してはじめて、このビッグデータから十全の成果を得ることができる。東北メディカル・メガバンク機構では、医学系研究科/

情報科学研究科の大学院修士課程・博士課程及び技術職員等へのOJT(On the job training)などを通じて、バイオインフォマティク・生命情報科学者の養成に努めている。大学院では、「バイオメディカル情報解析実習」などの実務に即した講義を開講している。



バイオメディカル情報解析実習の様子

関係業績

東北メディカル・メガバンク機構はその設立以来、被災地復興及び次世代医療の基盤構築を主眼としてきたが、一方で論文発表等による研究業績も挙げてきている。また、公開したデータベースや分譲した試料・情報を用いた研究による業績も増えてきている。

主な英語原著論文

The Tohoku Medical Megabank Project: Design and Mission

東北メディカル・メガバンク計画: デザインとミッション

Journal of Epidemiology (2016) 26, 9, 493-511. doi.org/10.2188/jea.JE20150268

【論文概要】

東北メディカル・メガバンク計画は、東日本大震災からの復興と、個別化予防・医療の実現を目指している。本論文では、東北メディカル・メガバンク計画の目的、地域住民コホート調査と三世代コホート調査、そして地域子ども長期健康調査の研究デザイン (MRI検査を含む検査項目、調査対象、実施概要、対象疾患等) の詳細や参加者への調査結果の回付、参加者の年齢分布について述べ、調査でバイオバンクに集まる生体試料 (DNAや血液、尿、臍帯血等)、健康情報、診療情報等の種類や試料の保存条件とLIMS等を用いた管理体制を解説している。さらに平成32年度まで続く当計画のロードマップを示し、追跡調査のあらまし、ゲノム解析の方向性等データの解析戦略、倫理面での取り組みを示している。

Rare variant discovery by deep whole-genome sequencing of 1070 Japanese Individuals

1,070人の日本人全ゲノム高深度解析によるレアバリエーションの発見

Nature Communications (2015) 6, 8018, doi:10.1038/ncomms9018

【論文概要】

東北メディカル・メガバンク計画のコホート調査に参加した健康な日本人1,070人分の全ゲノムを解析し、精度検証を進めることで、日本人の全ゲノムリファレンスパネル (以下、1KJPN) を構築した。1,070人分のDNA情報を次世代シーケンサーで読み取り、のべ約100兆塩基もの高品質な全ゲノム断片配列情報を解読し、スーパーコンピュータによる情報解析技術と他の手法による実験結果による検証とを組み合わせることで、最終的に信頼度の高い2,120万箇所の一塩基バリエーション (SNVs) を発見しました。これらSNVsのうち1,200万箇所はこれまで国際データベースに報告されていない新規のSNVsだった。1KJPNでは、SNVs同定対象の常染色体領域上の日本人がもつアレル頻度0.1%以上のSNVsをほぼ (90%以上) 網羅できていることがスーパーコンピュータによる集団遺伝学のモデルを用いたシミュレーションにより確かめられている。SNVsに加え、日本人がもつ340万箇所の数十塩基以内の挿入及び欠失 (うち新規約200万箇所) や、全ゲノム中の2万個以上の遺伝子のほぼすべての領域におけるコピー数変化の詳細プロファイルの作成についても成功した。また、デンプンの消化に関係するアミラーゼ遺伝子 (AMY1) が偶数個の単位で個人差があることや、免疫疾患に関連するヒト白血球型抗原 (HLA) 遺伝子の詳細プロファイルなどの作成なども明らかにした。

Japonica Array : Improved genotype imputation by designing a population-specific SNP array with 1,070 Japanese individuals

ジャポニカアレイ : 1,070人の日本人の情報に基づく日本人集団に適したSNPアレイの設計によるインピュテーションの改良

Journal of Human Genetics (2015) 60, 581-587; doi:10.1038/jhg.2015.68

【論文概要】

約64万のタグSNPと約2万の機能SNPを搭載し、約66万SNP (659,253 SNP) から構成されたジャポニカアレイ®を開発した。その性能評価を行ったところ、既存のカタログアレイに対し、ジャポニカアレイでのインピュテーションの精度が同程度のSNPが搭載されているアレイに比べて10%以上、3倍以上のSNPが搭載されているアレイと同等またはそれ以上の性能が達成できることを示した。また、論文の発表にあわせて、研究者の興味のあるSNPが搭載されているかを評価できるようにジャポニカアレイに搭載されているSNPのリストについて一般公開を開始している。さらに、ジャポニカアレイを用いて未搭載のSNPがどの程度の精度でインピュテーション可能かについて問い合わせを行うことができるポータルサイトを公開した。

The structural origin of metabolic quantitative diversity

代謝物の量的な多様性の構造的起源

Scientific Reports (2016) 6, 31463. doi:10.1038/srep31463

【論文概要】

磁気共鳴(NMR)装置により日本人512人分の網羅的な血漿オミックス解析(メタボローム解析)を行い、既に得られていた同じ512人の全ゲノム解析の結果を用い、5つの代謝物と5つの遺伝子多型の間にそれぞれ相関があることを発見した。また、この5つの代謝物のひとつにフェニルアラニンがあるが、相関のあった遺伝子多型が存在する酵素(PAH:フェニルケトン尿症という希少疾患に関わりがある)には、血中フェニルアラニン濃度と深い関連があると思われる別の希少変異が存在することを発見した。これらの結果と、各酵素タンパク質の構造解析情報を用いると、酵素の活性中心に近い変異は、頻度は低い影響が大きく、活性中心から遠い変異は、頻度は高い影響が穏やかであることが示唆される結果を得た。

Security controls in an integrated Biobank to protect privacy in data sharing: rationale and study design

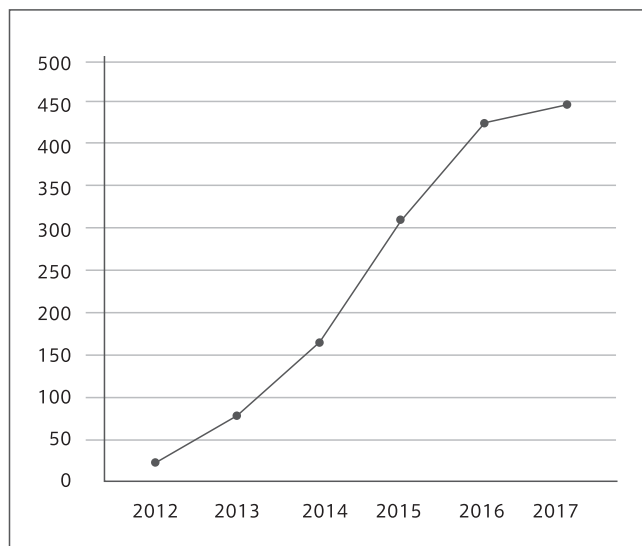
複合バイオバンクでのデータシェアリングにおけるプライバシー保護のためのセキュリティコントロール:根拠と研究デザイン

BMC Medical Informatics and Decision Making (2017) 17:100. doi: 10.1186/s12911-017-0494-5

【論文概要】

東北メディカル・メガバンク計画において、試料・情報を統合した複合バイオバンク(integrated biobank)を構築するにあたり、プライバシー保護に十分に配慮しながら、試料・情報分譲などを通じたデータシェアリングを如何に促進するかという困難な課題を、どのような基本方針をもとに克服しているかを論説した。15万人の参加者から提供された検体と、調査票情報や個人の全ゲノム解析・オミックス解析といった各種解析情報が統合されて管理される複合バイオバンクならではの課題を浮き彫りにすると共に、データを機微性の度合いによって階層分けしてアクセス権限や方法を管理する基本方針について詳述している。

東北メディカル・メガバンク機構所属の研究者による累計論文数
(2017年5月まで広報戦略室把握分)



東北メディカル・メガバンク計画 バイオバンク利用による主要業績数
(2017年7月まで調べ)

種 類	件 数
iJGVD を利用した研究	33 件
1KJPN を利用した研究	7 件
2KJPN を利用した研究	1 件
Japonica Array を利用した研究	2 件
1 万人分の SNP Array を利用した研究	1 件
小 計	44件
論文中での引用	10 件
レビュー	5 件
国際学会抄録	1 件
小 計 (レビュー, 学会抄録は一部重複)	11 件
合 計	55 件

広報 / 対社会活動

東北メディカル・メガバンク計画は、多数の地域住民の協力を得て進める事業であり、社会との関係構築を円滑に進める広報等の活動は極めて重要である。宮城県及び県内の35の市町村の間では協力協定を締結し、また、定期的に地域の関係者との間で協議会を開催している。地域住民を対象として各地でコホート調査の結果説明会を開催し、また、多くのシンポジウムやイベント、展示等を行っている。

地域協議会 / 結果説明会の開催

地域協議会は、各自治体の関係者、医師会等の関係職能団体・主要医療機関、NPO等ならびに東北大学東北メディカル・メガバンク機構の関係者が出席し、事業の進捗が説明され、地域の要望等の聴取が行われる。仙台で2度開催したほか、各地域で順次開催している。また、地域住民コホート調査を自治体の特定健診参加協力型で開いた地域においては、結果説明会を開催して地域の傾向等を説明すると共に、回付された結果の見方などを解説している。結果説明会は2016年11月までに、33回各地で開催し、延べ1,500人以上の参加者を得ている。

シンポジウム / 各種イベントの開催 / 地元メディアとの協力

東北メディカル・メガバンク機構は、発足から2017年春までに、事業を紹介する大型のシンポジウムを仙台・東京で合計7回開催

すると共に、県内各地での少人数のセミナー、健康講話会などを開催している。また、宮城県を中心とした地域ブロック紙・河北新報社と協力関係を築き、月に2度の頻度で最先端医科学についてのコラム掲載を70回にわたって行った。また、気仙沼の地方紙・三陸新報には毎週の健康相談コーナーを2年にわたって掲載、仙台・岩沼・気仙沼・女川などの地域FM局へも積極的に出演するなどして、地域への情報発信に努めている。

仙台市科学館での展示と各種出展

年間約20万人の来場者を得ている仙台市科学館の常設展示場内に約50平米のスペースをお借りして、「ATGC ナノの旅」を展示している。展示は、ヒトの体の中を細胞、DNAのレベルまで入り込んで旅するストーリーを構成し、染色体1本分の情報をロール紙に印刷した場合のスケールを体感したり、一人ひとりに合わせた医療を模した双方向ゲームの展示などもあり、来場者から好評を博している。また、各学会の大会や、東京・仙台などで行われる産業関係のフェアなどにも出展し、事業紹介を行っている。2017年春までに出展した学会等のイベントは100回近くにのぼる。

各種印刷物の発行と来訪者対応

東北メディカル・メガバンク機構では、広報活動の一環として、各種印刷物の発行・頒布を行っている。機構の概要・組織や、施設・設備を記したリーフレットのほかに、年に4回程度発行のニュース



2017年4月に東京で行われたシンポジウムの様子



仙台市科学館3階に常設展示されている「ATGCナノの旅」

レターで活動の進捗を報告したり、広報誌phraseを発行するなどしてきた。ロービジョン者向けに発行したリーフレットは2014年度のグッドデザイン賞を受賞している。当機構の先進的な施設や取組に対して、国内外から多くの視察を受けている。

また、学校等の見学にも対応している。東北メディカル・メガバンク棟が竣工した2014年4月以降2017年9月までに、累計2,000人を超える来訪者があった。また、国際的な来訪も多く、訪問された述べ国数は25か国、国際機関は7つに及んでいる。

来訪者数と内訳（2014年4月 - 2017年9月末現在）

累計人数	2,013人(うち国際的訪問:379人)
累計組数	288組(うち国際的訪問:57組)
延べ国数	25か国
延べ国際機関	7機関

国および国際機関別来訪者数（2014年4月 - 2017年9月末現在）

国 名	ドイツ	54
	中国	45
	アメリカ	39
	台湾	29
	オーストラリア	27
	イギリス	23
	ノルウェー	22
	スウェーデン	15

国 名	インドネシア	13
	タイ	11
	韓国	6
	インド	5
	フィンランド	5
	ベトナム	4
	ベルギー	3
	ロシア	3
	オランダ	3
	カナダ	2
	フィリピン	2
	マレーシア	2
	モンゴル	2
	グアテマラ	2
	フランス	2
	スペイン	1
	ポルトガル	1
国際機関名	国連防災世界会議	30
	RDF Summit	12
	アジア婦人科腫瘍学会理事会	10
	ISBER	2
	GA4GH	2
	EU	1
	BBMRI-ERIC	1
総 計		379



ロービジョンリーフレット(上)とニュースレター(下)



来訪者を案内する地域支援仙台センター・布施昇男センター長

国際連携

大型のバイオバンクを構築しその利活用を促進しながら持続させていく東北メディカル・メガバンク計画の推進にあたっては、国際的な連携が欠かせない。東北メディカル・メガバンク機構では、海外なさまざまなバイオバンク、コホート調査、ゲノム解析などを進める機関と協力関係を築いている。

01 アメリカ合衆国

Case Western Reserve University

2015年2月から3度にわたるBarbara R. Snyder学長らを含む来訪・視察。機構メンバーの訪問と講演。共同研究検討。

02 アメリカ合衆国

University of Montana

2016年3月にモンタナ大学からReed Humphrey医学部長らが来訪。同4月には山本 雅之機構長が訪問して講演。

03 スウェーデン

Karolinska Institutet (KI)

2014年Karolinska-Tohoku Joint Symposium on Medical Sciences開催 (Mark Diversカロリンスカバイオバンク長をはじめ数名の研究者が来訪)。2015年機構から研究者が訪問。2017年、数名の研究者を招いてシンポジウム開催。

04 英国

UK Biobank

2011年12月、機構発足準備のために機構関係者が訪問。2012年、Scientific Project ManagerのKristian Spreckley氏が来訪・講演。2015年、イメージングプロジェクトの責任者Paul Matthews教授が来訪・講演。2016年3月機構長以下10名程度でUKバイオセンターを訪問・研究交流会開催。

05 オランダ

Generation R

2014年1月、Albert Hofman教授が講演・来訪。同年8月、機構と協力協定締結。

06 オランダ

Lifelines

2014年2月、機構メンバーが訪問。2015年2月国際シンポジウムThe Learning Health System & Tohoku Medical Information Highway開催に際して、Ronald Stolk教授 (University Medical Center Groningen) が来訪・講演。2015年10月 Ronald Stolk教授再来訪、共同研究等検討。

07 台湾

Taiwan Biobank

2015年4月、Chen-Yang Shen (沈志陽) 教授の講演会を開催。2016年11月より当機構客員教授。

08 台湾

National Health Research Institutes

國家衛生研究院、NHRI

2015年2月、シンポジウムThe Learning Health System & Tohoku Medical Information Highway 開催に際して、Shih-Feng Tsai氏が来訪・講演。同年11月、NHRI-ToMMo Conferenceを台湾にて共催、当機構研究者4人が訪問・講演。2016年7月、仙台にてシンポジウムを共催 (写真)。研究者複数が来訪・講演

09 国際機関

BBMRI-ERIC

Biobanking and BioMolecular resources Research Infrastructure - European Research Infrastructure Consortium

2015年12月、代表のJan-Eric Litton教授が来訪、EU-東北バイオバンクシンポジウムを開催。

10 国際機関

ISBER

International Society for Biological and Environmental Repositories

2015年1月、会長のAndy Zaayenga氏らが来訪。

11 国際機関

GA4GH

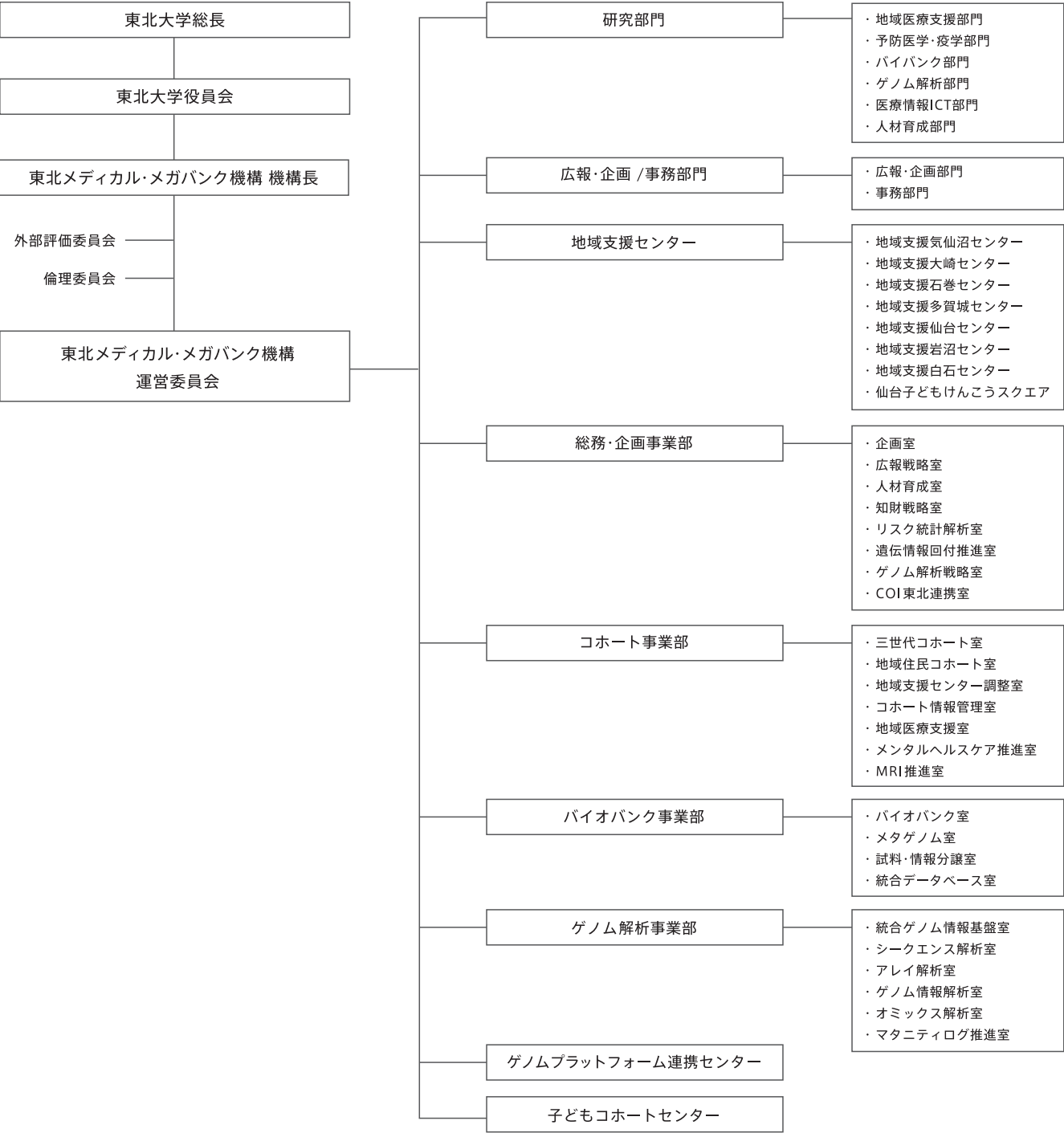
Global Alliance for Genomics and Health

2016年4月、京都で開催されたGA4GH Global Engagement WorkshopのSession IVで山本 雅之機構長が「Aim of Tohoku Medical Megabank Project」と題して講演。2016年10月、機構としてGA4GHに加入。2017年1月代表Peter Goodhand氏が来訪・講演。



組 織

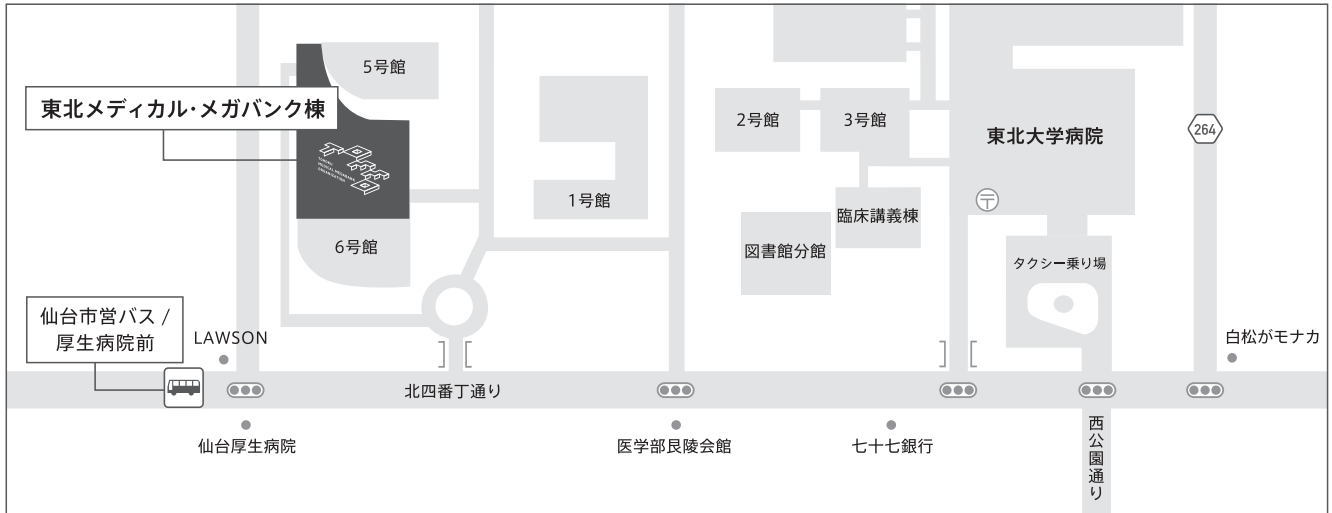
東北メディカル・メガバンク機構は、6部門からなる研究部門と事務部門、広報・企画部門の計8部門、事業を推進する4つの事業部と25の室、さらに、ゲノムプラットフォーム連携センター、子どもコホートセンター、各地域支援センターなどを備え、迅速な事業の遂行に努めている。また、2014年5月から機構に倫理委員会を設けて、計画に関係する研究を中心に審議を進めているほか、直面する課題に対しては、各種ワーキンググループや、タスクフォース、委員会等を機動的に設置して対応している。



各部門・室の役割

研究部門	地域医療支援部門	地域の医療をサポートする仕組み、ネットワークを構築する。
	予防医学・疫学部門	地域住民コホート、三世代コホート事業を遂行する。
	バイバンク部門	コホート事業で集められた試料を管理し活用する仕組みを構築する。
	ゲノム解析部門	ゲノム情報を解析し、新しい医療を創出する基盤研究を推進する。
	医療情報ICT部門	医療情報をICT化して地域で共有する仕組みを構築する。
	人材育成部門	新しい医療系専門人材を養成し、全国に輩出する。
広報・企画 / 事務部門	広報・企画部門	事業の円滑な運用に努め、人々と双方向のコミュニケーションを促進する。
	事務部門	機構の活動を円滑に推進するための事務全般を行う。
総務・企画事業部	企画室	機構長直下に置かれ、当機構内の総合調整及び基本的な戦略の企画・立案・推進を担当する。
	広報戦略室	制作物・イベントはじめ広報活動全般を所掌し、対外折衝も担う。
	人材育成室	GMRC、遺伝カウンセラー、臨床遺伝専門医などの育成を担う。
	知財戦略室	知的財産を発掘、管理、利用するための戦略を立案、実行する。
	リスク統計解析室	コホートのビッグデータを基に次世代型医療に必須のリスク推定を行う。
	遺伝情報回付推進室	コホート参加者の遺伝情報を一人ひとりに回付することについて検討と実現を担う。
	ゲノム解析戦略室	個別化予防・個別化医療の実現のための解析戦略の立案を行う。
	COI東北連携室	東北メディカル・メガバンク機構とCOI東北との連携を推進する。
コホート事業部	三世代コホート室	三世代コホート調査ならびに地域こども長期健康調査の実施を推進する。
	地域住民コホート室	地域住民コホート調査の準備・運用・管理を各部署と連携しながら行う。
	地域支援センター調整室	県内各地に設けた地域支援センター間の業務の調整を行う。
	コホート情報管理室	ゲノムコホートに係る一切の情報を統合管理する情報基盤を開発・運用する。
	地域医療支援室	多くの機関と協力し地域医療をサポートし、住民の健康向上を目指す。
	メンタルヘルスケア推進室	震災後の悪化が心配されるメンタルヘルスについて実態を調べ対策を推進する。
	MRI推進室	MRI検査と認知心理検査から、遺伝・環境要因と脳や認知機能との関係を調査する。
バイオバンク事業部	バイオバンク室	将来の研究のために、血液などの試料を調整・保存する業務を行う。
	メタゲノム室	口腔検体(歯垢、舌苔、唾液)を保存・管理し、広い利活用のための整備や支援を行う。
	試料・情報分譲室	バイオバンクの試料・情報を、多くの研究者が活用できるように支援する。
	統合データベース室	事業で蓄積する多種多様なデータを統合するデータベース等の開発を担う。
ゲノム解析事業部	統合ゲノム情報基盤室	健康データ、ゲノム・オミックスデータ、臨床データ、解析結果データ等の統合解析の総括を行う。
	シーケンス解析室	ゲノム配列を大規模・統合的に解析し、基盤形成を担う。
	アレイ解析室	ジャポニカアレイ [®] を用いてゲノムデータを取得し、ゲノム解析の基盤を構築する。
	ゲノム情報解析室	日本人の全ゲノムリファレンスパネルなどの構築などで、ゲノム医療の加速を行う。
	オミックス解析室	コホート調査の試料のオミックス解析から、疾患マーカー探索を目指す。
	マタニティログ推進室	マタニティログ調査のリクルート、解析戦略の立案を所掌し、事業を推進する。

Access & Map



● 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構

980-8573 宮城県仙台市青葉区星陵町2-1

TEL | 022-717-8078 (代表)

URL | www.megabank.tohoku.ac.jp

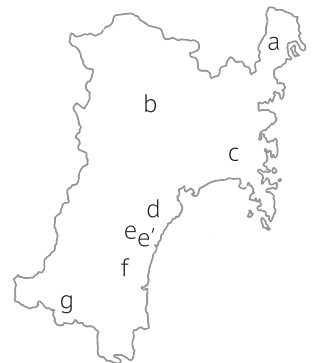
【アクセス】

- ・ 仙台市営バス：
JR仙台駅西口バスプール発10、15-1番のりば「東北大学病院経由」乗車、「厚生病院前」にて下車。徒歩3分。
- ・ 仙台市営地下鉄南北線：
北四番丁駅下車。徒歩15分。



● 各地域支援センター、仙台子どもけんこうスクエア（センター名、住所、TEL）

a	地域支援気仙沼センター	988-0053	気仙沼市田中前4-1-1	0226-25-9637
b	地域支援大崎センター	989-6165	大崎市古川十日町3-28	0229-87-5982
c	地域支援石巻センター	986-0873	石巻市山下町2-3-28	0225-98-5637
d	地域支援多賀城センター	985-0842	多賀城市桜木3-4-1	022-353-9331
e	地域支援仙台センター	980-8573	仙台市青葉区星陵町2-1	022-274-6071
e'	仙台子どもけんこうスクエア	980-8573	仙台市青葉区星陵町2-1 （地域支援仙台センター内）	022-274-5911
f	地域支援岩沼センター	989-2441	岩沼市館下1-58-1	0223-35-7037
g	地域支援白石センター	989-0243	白石市字沢目8-29	0224-26-9771



｜発行日｜

2018年1月

｜発行｜

東北大学 東北メディカル・メガバンク機構

980-8573 仙台市青葉区星陵町2-1

｜TEL｜

022-717-8078(代表)

｜URL｜

www.megabank.tohoku.ac.jp

本誌の収録内容の無断転載、複写、引用等を禁じます。



東北メディカル・メガバンク計画
第1段階 平成23年度 - 28年度

